

Masterarbeit

Zur Erlangung des Grades

Master of Science in Epidemiology

Charité Universitätsmedizin Berlin

Berlin School of Public Health

Outcome und Charakteristika von internistischen Notfallpatienten mit dem Schwerpunkt der Identifikation und Bewertung von Prädiktoren für die intrahospitale Mortalität

vorgelegt am 30.4.2013

von Anna Slagman

Erstgutachter:

Prof. Dr. Reinhold Müller

Senior Epidemiologist and Biostatistician

James Cook University Townsville Australia

Zweitgutachter:

Prof. Dr. Martin Möckel

Ärztlicher Leiter Notfallmedizin CVK, CCM

Professor für kardiovaskuläre Prozessforschung

Charité Universitätsmedizin Berlin

Inhalt

Eidesstattliche Erklärung	5
Zusammenfassung	6
Einleitung	6
Methodik.....	6
Ergebnisse	7
Schlussfolgerung	7
Abstract.....	8
Introduction	8
Methods.....	8
Results.....	8
Conclusion.....	9
Einleitung	10
Hintergrund und Stand der Forschung	12
Risikofaktoren bei internistischen Notfallpatienten	12
Public Health Relevanz.....	14
Motivation	14
Ziel der Arbeit	15
Fragestellung.....	15
Methodik.....	16
Studiendesign	16
Datenerfassung.....	16
Plausibilitätschecks	18
Literaturrecherche	19
Einschlusskriterien	19
Ausschlusskriterien	20
Statistische Analyse	20
Deskription der Daten.....	20
Endpunkt.....	21
Analyse der Risikofaktoren	21
Analyse fehlender Werte	25
Ergebnisse	26
Deskriptive Analyse.....	26

Krankenhausmortalität und intensivmedizinische Versorgung	26
Patientencharakteristika.....	28
Leitsymptome	29
Vitalparameter	30
Laborparameter	31
Diagnosen	33
Bivariate Assoziationen der Prädiktoren mit der Krankenhausmortalität	34
ROC-Analyse für numerische Parameter	34
Bivariater Zusammenhang zwischen dichotomisierten Parametern und Krankenhausmortalität	35
Korrelation der Parameter untereinander	37
Multivariate Analyse	39
Logistische Regressionsanalyse aller Parameter (gesamtes Modell)	39
Logistische Regressionsanalyse ausgewählter Prädiktoren (endgültiges Modell)	40
Kombinierte ROC-Kurve der Prädiktoren im endgültigen Modell	42
Berechnung des absoluten Risikos	45
CART-Analyse: 3-Faktoren-Modell (Alter, CRP, RDW)	46
Diskussion	48
Klinische Relevanz der Risikostratifizierung internistischer Notfallpatienten?.....	48
Laborparameter als Prädiktoren der intrahospitalen Mortalität unselektierter internistischer Notfallpatienten	48
Diskussion der deskriptiven Ergebnisse.....	49
Demographische Charakteristika der Patientenpopulation	49
Intrahospitale Mortalität und Intensivaufenthalte	50
Klinische Charakteristika im Vergleich: Verstorbene und lebend entlassene Patienten	52
Prädiktoren der Mortalität	54
Bivariate Analyse.....	54
Logistische Regressionsanalyse	54
Vergleich zu anderen Prädiktionsmodellen unselektierter internistischer Notaufnahmepatienten: Fläche unter der ROC-Kurve	55
Prädiktion stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Leitsymptom	58
Absolutes Risiko	59
CART-Analyse	59
Inhaltliche Validität der identifizierten Prädiktoren.....	60

CRP (C-reaktives Protein)	60
RDW	60
Weitere Biomarker	61
Biologische Plausibilität	61
Interne Validität	61
Externe Validität: Generalisierbarkeit	62
Klinischer Nutzen	63
Klinische Anwendbarkeit	63
Limitationen	64
Ausblick	66
Schlussfolgerungen	66
Abbildungsverzeichnis	67
Tabellenverzeichnis	67
Abkürzungsverzeichnis	68
Literaturverzeichnis	69
Danksagung.....	74

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Anna Slagman, dass diese Arbeit von mir selbständig verfasst wurde und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt wurden.

Berlin, den 30.4.2013

Anna Slagman

Zusammenfassung

Einleitung

Das Patientenaufkommen in deutschen Krankenhäusern und Notaufnahmen steigt kontinuierlich an. Demgegenüber steht die stetige Verknappung der Ressourcen im Gesundheitssystem. Dies betrifft nicht nur die Reduktion von Krankenhäusern und Krankenhausbetten, sondern auch Einsparungen im Personalbereich. Zeitgleich steigt der Anteil unbesetzter Arztstellen. Im Bereich der Notfallmedizin muss eine adäquate und effiziente Notfallversorgung trotz knapper Ressourcen und erhöhtem Patientenaufkommen gewährleistet werden. Um diesen Anforderungen zu entsprechen, wird durch den Einsatz von Triageverfahren, Behandlungsalgorithmen, Risikoscores und detaillierten Standard Operating Procedures (SOPs) ein möglichst effizienter und standardisierter Notaufnahmeprozess angestrebt. Durch diese Maßnahmen sollen lange Wartezeiten oder eine ungerechtfertigte Entlassung von Patienten verhindert werden. Die initiale Untersuchung liefert essentielle Daten zur Risikostratifizierung der Patienten. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, unter diesen bei Aufnahme erhobenen Vital- und Laborparametern geeignete Prädiktoren für die intrahospitale Mortalität von unselektierten internistischen Notfallpatienten zu identifizieren.

Methodik

Es handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie. Der Studienzeitraum erstreckte sich vom 15. Februar 2009 bis zum 15. Februar 2010. Es wurden Daten von zwei Notaufnahmen der Charité verwendet. Insgesamt wurden 34.333 Patienten in diese Studien einbezogen. Bei den verwendeten Daten handelt es sich um Sekundärdaten aller konservativer Patienten, welche im Rahmen von Qualitätssicherungsmaßnahmen aus dem Krankenhausinformationssystem (KIS) abgefragt wurden. Patienten, welche lebend entlassen wurden und im Krankenhaus verstorbene Patienten wurden hinsichtlich ihrer Charakteristika, Diagnosen und bezüglich des Krankenhausverlaufes verglichen. Labor- und Vitalparameter, welche bei Aufnahme erhoben wurden, wurden als Prädiktoren für einen fatalen intrahospitalen Verlauf bivariat, in multivariaten Regressionsmodellen, sowie anhand von ROC-Kurven (receiver operating characteristics), analysiert.

Ergebnisse

Sowohl in bivariaten Analysen, als auch unter Verwendung multivariater Regressionsmodelle und CART-Analyse, konnten insbesondere die Biomarker C-reaktives Protein (CRP) und die Erythrozytenverteilungsbreite (RDW) als Prädiktoren für das Versterben der Patienten während des initialen Krankenhausaufenthaltes identifiziert werden. C-reaktives Protein zeigte in der bivariaten Analyse ein relatives Risiko für den intrahospitalen Exitus von 7,6 (95%-Konfidenzintervall: 6,4-8,9) bei einem Cut-Off von 7,19 mg/dl und erzielte eine Fläche unter der ROC-Kurve von 0,795 (95%-Konfidenzintervall: 0,776-0,813). RDW zeigte in der bivariaten Analyse ein relatives Risiko von 6,9 (95%-Konfidenzintervall: 5,9-8,1) bei einem Cut-Off von 16,2% und erzielte eine Fläche unter der ROC-Kurve von 0,805 (95%-Konfidenzintervall: 0,788-0,823).

In einem multivariaten Regressionsmodell gemeinsam mit anderen Prädiktoren konnten diese Ergebnisse bestätigt werden, die ermittelten Odds Ratios unter Verwendung der oben genannten Cut-Offs waren für CRP 3,7 (95%-Konfidenzintervall: 3,01-3,52) und für RDW 2,91 (95%-Konfidenzintervall: 2,37-3,58). Die Kombinierte ROC-Kurve aus allen Parametern des endgültigen Modelles zeigte eine Fläche unter der Kurve von 0,863 (95%-Konfidenzintervall: 0,848-0,877).

Schlussfolgerung

Die beschriebenen Ergebnisse zeigen, dass CRP und RDW Potential für die Risikostratifizierung unselektierter, internistischer Notfallpatienten aufweisen. Eine Kombination dieser Marker gemeinsam mit dem Alter der Patienten scheint generell dazu geeignet, Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko zeitnah nach der Aufnahme zu identifizieren. Eine Risikostratifizierung anhand dieser Parameter könnte insbesondere in Situationen des Overcrowdings in der Notaufnahme hilfreich sein. Inwiefern die Zuweisung von Patienten mit erhöhtem Risiko zu einem priorisierten Behandlungsprozess geeignet ist das Outcome der Patienten zu verbessern muss in Interventionsstudien untersucht werden.

Abstract

Introduction

In German hospitals and Emergency Departments a time trend of ever increasing patient numbers has been observed over recent years while, at the same time, resources, including number of hospitals, hospital beds and also qualified personnel have been decreasing. In order to assure an adequate and efficient treatment despite these facts, the importance of effective triage-systems, early risk-stratification and a good quality management with detailed standard operating procedures (SOPs) is increasing. The first physical and laboratory examinations of the patients, usually performed early after admission to the ED, provide essential information for an early risk-assessment. In this analysis, the value of the routine vital and laboratory parameters obtained at admission was assessed for their potential role in risk stratification. The investigated endpoint was the in-hospital mortality.

Methods

In this observational study, secondary data of all patients who attended the internal Emergency Departments of the Charité Campus Virchow Klinikum and Benjamin Franklin between 15th February 2009 and 15th February 2012 were retrieved from the hospital information system in an IT-supported, automated way (n=34.333). Laboratory and vital parameters were investigated as potential predictors for a fatal in-hospital outcome in bivariate and multivariate analyses. Additionally, the area under the ROC-Curve (receiver operating characteristic) was calculated for every single predictor and also for the final regression model.

Results

C-reactive protein (CRP) and Red cell distribution width (RDW) were the best predictors of mortality in bivariate analysis with an area under the ROC-curve of 0.805 (95%-Confidence interval: 0.788-0.823) and 0.795 (95%-Confidence interval: 0.776-0.813) respectively. In univariate analysis, CRP showed a relative risk of 7.6 (95%-Confidence interval: 6.4-8.9) at a cut-off value of 7.19 mg/dl.

The relative risk for RDW was 6.9 (95%-Confidence interval: 5.9-8.1) at a cut-off-level of 16.2%. In multivariate analysis, the odds ratios at the respective cut-off points were 3.7 (95%-Confidence interval: 3.01-3.52) for CRP and 2.91 (95%-Confidence interval: 2.37-3.58) for RDW. All predictors in the final regression model in combination achieved an area under the curve of 0.863 (95%-Confidence interval: 0.848-0.877). Additionally, CART-Analysis was performed and revealed similar results.

Conclusion

The results of this analysis are indicating that CRP and RDW have potential as predictors for an unfavorable in-hospital course in unselected internal ED-patients. Both markers in combination with age might be useful for the early identification of patients with an increased risk for in-hospital mortality. Risk stratification by the identified markers might be particularly useful in the setting of overcrowding. The clinical impact of risk-stratification and prioritized treatment of high-risk patients on patient's outcome needs to be evaluated in further interventional studies.

Einleitung

Mit steigender Fallzahl in deutschen Krankenhäusern (Abbildung 1) stieg auch die Zahl der Patientenkontakte in deutschen Notaufnahmen in den letzten Jahren stetig an [1, 2]. Im Jahr 2009 wurden in Berlin eine Millionen Erste-Hilfe-Behandlungen durchgeführt [3]. Allein an der Charité gab es im Jahr 2010 in der Notaufnahme 207.000 Patientenkontakte, im Jahr 2007 waren es noch 176.000 [4].

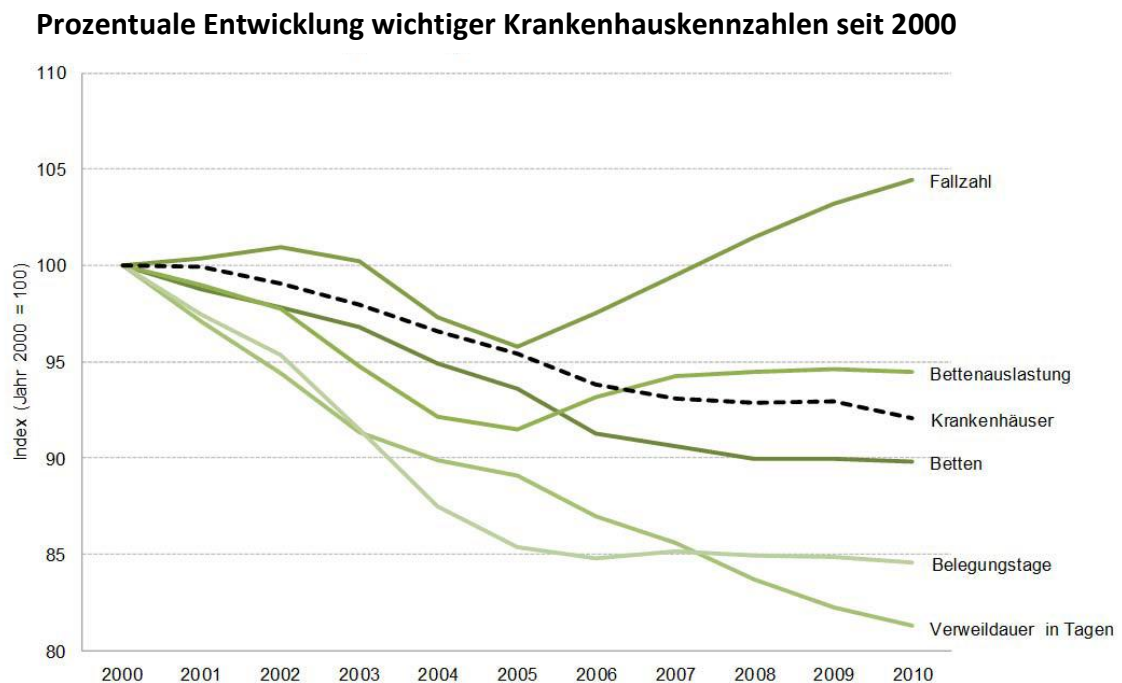


Abbildung 1 zeigt die prozentuale Entwicklung von Krankenhauskennzahlen in den Jahren 2000 bis 2010.
Quelle: <http://www.dkgev.de/dkg.php/cat/5/titel/Statistik>

Die Ursachen für diese Veränderung im Patientenaufkommen konnten noch nicht eindeutig identifiziert werden. Ein kausaler Zusammenhang zum demographischen Wandel in Deutschland wird diskutiert. Mit steigendem Altersdurchschnitt konsultieren zunehmend ältere, zumeist multimorbide, internistische Patienten die Notaufnahmen der deutschen Krankenhäuser [5]. Zeitgleich findet eine Reduktion der versorgenden Strukturen statt, es stehen weniger Krankenhausbetten zur Verfügung und die Anzahl unbesetzter Arztstellen steigt (Abbildung 1, Abbildung 2).

Nicht besetzte Arztstellen in Krankenhäusern 2006-2009

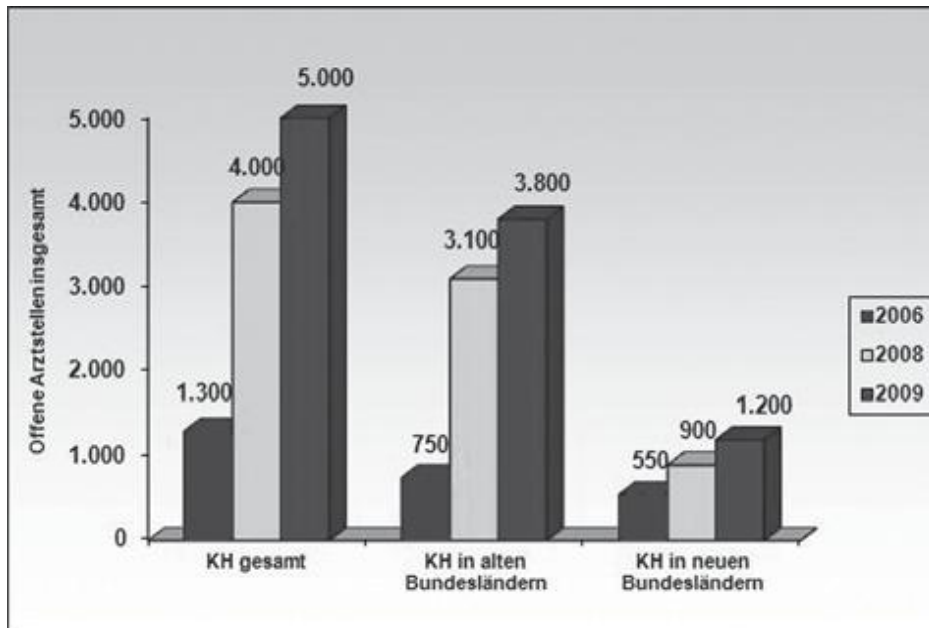


Abbildung 2: Nicht besetzte Arztstellen in Krankenhäusern 2006–2009

Quelle: Deutsches Krankenhausinstitut, DKI, Krankenhausbarometer 2009

Die Struktur der kassenärztlichen Versorgung in Deutschland könnte eine weitere Ursache für das steigende Patientenaufkommen in Notaufnahmen sein. Diese ist gekennzeichnet durch lange Wartezeiten auf Facharzttermine und Öffnungszeiten, welche keine Termine außerhalb der gängigen Arbeitszeiten für Berufstätige ermöglichen. Die genannten Umstände bedingen, dass zunehmend Patienten mit nicht akut behandlungsbedürftigen Beschwerden die ärztliche Versorgung in der Notaufnahme in Anspruch zu nehmen [6]. Neben anderen Faktoren, wie zum Beispiel der Mangel an Krankenhausbetten, welcher zur Folge hat, dass stationär aufzunehmende Patienten die Notaufnahme blockieren, ist auch dieses erhöhte Patientenaufkommen ursächlich für Situationen des „Overcrowding“ in der Notaufnahme. „Overcrowding“ wird in der Literatur unterschiedlich definiert [7, 8]. beschreibt aber generell eine Situation, in welcher „der Bedarf an medizinischen Leistungen die zur Verfügung stehenden Ressourcen der Patientenversorgung der Notaufnahme, des Krankenhauses oder beider übersteigt“ (frei übersetzt nach [9]). Es entstehen lange Aufenthaltszeiten in der Notaufnahme und die Wartezeiten bis zur initialen ärztlichen Visite überschreiten die Triage-geplanten Zeiten.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Situationen des Overcrowding mit klinisch relevanten Endpunkten wie auch der Mortalität assoziiert sind [10-15].

Um die adäquate Notfallversorgung gewährleisten zu können wird durch den Einsatz von Triageverfahren, Behandlungsalgorithmen, Risikoscores und detaillierten Standard Operating Procedures (SOPs) ein möglichst effizienter und standardisierter Notaufnahmeprozess angestrebt [16, 17]. Die routinemäßig bei Aufnahme erhobenen Vital- und Laborparameter könnten durch eine verbesserten Risikostratifizierung der Patienten dazu beitragen, das Outcome der Patienten zu verbessern [18].

Hintergrund und Stand der Forschung

Die Identifikation von Risikofaktoren sowie die Quantifizierung ihres Einflusses auf bestimmte Ereignisse ist ein wesentlicher Bestandteil der epidemiologischen Forschung. In der klinischen Epidemiologie basiert diese häufig auf einer kleinen, sehr spezifischen Subpopulation von Patienten mit bestimmten Symptomen oder spezifischen Diagnosen [19]. So wurde die Risikostratifizierung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz in der Notaufnahme intensiv beforscht und resultierte in effektiven, spezifischen klinische Scores [19-21]. Die klinische Evaluation internistischer Notfallpatienten ist generell symptomorientiert und nicht diagnosebasiert, da eine Diagnose in der Regel erst im Verlauf der Notfallbehandlung gestellt werden kann. Bisher wurde dieser Symptombefug vornehmlich an Patientenkollektiven mit kardiologischen Leitsymptomen (Luftnot und Brustschmerz) oder an Patienten mit Verdacht auf Sepsis beforscht [22-25]. Die symptombasierte Charakterisierung und Risikostratifizierung von Patienten mit anderen Leitsymptomen oder keinem eindeutigen Leitsymptom ist in der wissenschaftlichen Literatur weitaus seltener zu finden [26]. Ebenso gibt es nur wenig Studien an unselektierten Notfallpatienten [18, 19, 27-34].

Risikofaktoren bei internistischen Notfallpatienten

Für Patientenkollektive mit kardiologischen Leitsymptomen oder Sepsis, aber auch unselektierte internistische Notaufnahmepatienten, wurden inzwischen eine Vielzahl von Risikofaktoren identifiziert, welche meist auf demographischen Daten (wie Alter, Geschlecht, BMI), der medizinischen Vorgeschichte, aber auch klassischen Risikofaktoren

(Rauchen, Alkoholkonsum, Familienanamnese) basieren. Des Weiteren wurden erste Befunde der körperlichen und elektrokardiographischen Untersuchung (Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck, EKG-Veränderungen etc.), sowie Laborparameter, als mögliche Prädiktoren für ein schlechtes Outcome evaluiert (Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht über Prädiktoren für die Mortalität internistischer Notfallpatienten

Laborparameter (Auswahl)	Klinische Parameter	Weitere Faktoren
Glucose[30, 35]	Herzfrequenz [31-34, 36]	Alter [18, 30-37]
CRP[38-40]	Atemfrequenz [32-34, 36]	Geschlecht[18]
Laktat [41]	Blutdruck [32-34, 36, 42]	Soziodemographie [43]
RDW[27]	EKG-Veränderungen [44, 45]	Art der Einweisung [18, 37]
Kreatinin [18]	Temperatur[34]	Glasgow Coma Scale [32, 33, 36, 37]
Leukozyten[18, 27, 30, 34, 35]	Symptomqualität[45]	
PCT[38, 41]	Komorbiditäten[32]	
Troponin[27, 39, 40, 45, 46]	Sauerstoffsättigung [32, 33, 37]	
Natrium[18, 27, 30]		
Kalium[18, 27, 34]		
Hkt[34]		
IL-6[38]		
Harnstoff[18, 30, 34, 35]		
Phosphat[31]		
Albumin[18, 27, 31, 35]		
Lymphozyten [47]		
Thrombozyten [30]		
Hämoglobin [18, 30]		

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über in der Literaturrecherche identifizierte Risikofaktoren internistischer Notfallpatienten.

Public Health Relevanz

Die effiziente Versorgung internistischer Notfallpatienten basiert auf einer frühzeitigen und zielführenden Diagnostik und Therapie. Ziel der vorliegenden Studie ist es, Faktoren zu identifizieren, die geeignet sind, schon bei der Aufnahme internistischer Notfallpatienten einen fatalen Krankenhausverlauf vorherzusagen. Die erwarteten Ergebnisse sollen dazu beitragen die Risikostratifizierung unselektierter internistischer Notfallpatienten zu verbessern. Angesichts der steigenden Anzahl an Notfallbehandlungen in deutschen Krankenhäusern, bei gleichzeitiger Verknappung der zur Verfügung stehenden Ressourcen, wird es in Zukunft immer wichtiger sein, die Ressourcenallokation aktiv zu steuern. Auf Basis der erwarteten Ergebnisse könnten gegebenenfalls Hochrisikopatienten identifiziert und im Rahmen von Interventionsstudien einem priorisierten Behandlungsprozess zugewiesen werden.

Motivation

Während des Notaufnahmeprozesses, wie auch während des Krankenhausaufenthaltes stationärer Patienten, werden eine Vielzahl demographischer und klinischer Daten, sowie auch Prozessdaten im Krankenhausinformationssystem (KIS) gespeichert. Diese routinemäßig erhobenen Daten könnten zu wissenschaftlichen Zwecken genutzt werden. Ein Vorteil dieser routinemäßig erhobenen Daten ist, dass es sich um eine unselektierte Patientenpopulation handelt. Nachteilig ist, dass es sich um Daten handelt, deren primärer Zweck die routinemäßige medizinische Dokumentation ist. Die Validität, Vollständigkeit und Reproduzierbarkeit der Daten ist demnach in der vorliegenden Studie nicht direkt beeinflussbar. Prospektiv wurde ein obligatorisches Feld in das KIS eingefügt, in welchem das Leitsymptom der Patienten erfasst wurde um eine symptombasierte Analyse zu ermöglichen. Die genaue Kenntnis der Häufigkeiten der das entsprechende Leitsymptom verursachenden Diagnosen, sowie des Risikos für einen schlechten intrahospitalen Verlauf, ist von grundlegender Relevanz für die Behandlung von internistischen Notfallpatienten. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass IT-gestützte Abfragen, wie die vorliegende, in Zukunft dazu beitragen können, Maßnahmen zur Verbesserung der Prozess- und Behandlungsabläufe zu evaluieren.

Ziel der Arbeit

Im Rahmen dieser Masterarbeit werden Sekundärdaten von allen internistischen Notaufnahmepatienten, welche eine der beiden Rettungsstellen der Charité CVK oder CBF innerhalb eines Jahres aufsuchten ausgewertet. Besonderer Schwerpunkt des deskriptiven Teils dieser Arbeit liegt in der Charakterisierung von Patienten, welche während des initialen Krankenhausaufenthaltes verstarben.

Ziel des analytischen Teils ist es, routinemäßig erfasste Prädiktoren für die intrahospitale Mortalität unselektierter, internistischer Notfallpatienten zu identifizieren.

Fragestellung

Welche routinemäßig bei Aufnahme erhobenen Labor- oder Vitalparameter sind geeignete Prädiktoren für die intrahospitale Mortalität unselektierter internistischer Notfallpatienten?

Methodik

Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie. Der Studienzeitraum erstreckte sich vom 15. Februar 2009 bis zum 14. Februar 2010. Es wurden Daten von zwei Notaufnahmen der Charité verwendet: Internistische Notaufnahme Charité Campus Virchow Klinikum und Notaufnahme Charité Campus Benjamin Franklin. Insgesamt wurden 34.333 Patienten in diese Studien einbezogen. Bei den verwendeten Daten handelt es sich um Sekundärdaten, welche im Rahmen von Qualitätssicherungsmaßnahmen aus dem Krankenhausinformationssystem (KIS) abgefragt wurden.

Bei den beiden genannten Notaufnahmen handelt es sich um zentrale Notaufnahmen, spontan die Klinik aufsuchende, sowie von niedergelassenen Ärzten überwiesene Patienten stellen sich primär in diesen Notaufnahmen vor. Analysiert wurden ausschließlich erwachsene, internistische Notfallpatienten, d.h. die Studienpopulation umfasst keine chirurgischen, gynäkologischen oder pädiatrischen Patienten. Alle Patienten werden primär in der Notaufnahme behandelt und erst nach Diagnosestellung und mit eindeutiger Aufnahmeindikation auf eine Spezialstation verlegt. Es werden in der Regel keine akut behandlungsbedürftigen Patienten verlegt, die initiale Behandlung und Stabilisierung der Patienten findet in der Notaufnahme statt. Eine Ausnahme bildet die Verlegung auf die Intensivstation bei Patienten, welche spezifischer intensivmedizinischer Maßnahmen bedürfen bzw. die Verbringung in den OP oder zu einer interventionellen Maßnahme, wenn diese zeitkritisch ist.

Datenerfassung

Für die Studie wurde ein IT-gestütztes Abfragesystem verwendet, mit welchem die im Krankenhausinformationssystem (KIS) gespeicherten Daten aller Patienten, welche im Studienzeitraum eine der beiden Notaufnahmen konsultierten, in eine Excel-Tabelle extrahiert wurden.

Die auf diese Weise gewonnenen Sekundärdaten umfassen

1. demographische Daten (Alter, Geschlecht, Ethnizität, Versicherungsstatus)
2. klinische Parameter (z.B.: Gewicht, Größe, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck),
3. kardiovaskuläre Risikofaktoren (z.B.: Rauchstatus, Alkoholkonsum, bekannter Hypertonus, Diabetes mellitus)
4. Prozessdaten (z.B.: Einbringender Transport, Wartezeiten, Verlegungsdaten)
5. Ergebnisse von Laboruntersuchungen (z.B.: Blutgasuntersuchung, Blutbild, Biomarker, Urinuntersuchung)
6. Diagnosen (Erste (Verdachts-) Diagnose nach Notaufnahmearrival, Krankenhausdiagnose bei stationärem Aufenthalt, 10 Nebendiagnosen)
7. Prozeduren (z.B.: Röntgen, EKG, Echokardiographie) und
8. Krankenhausverlauf (z.B.: Länge des stationären Aufenthaltes, Häufigkeit der Aufenthalte auf der Intensivstation, intrahospitale Mortalität).

Speziell für die vorliegende Studie wurde vor Studienbeginn ein Pflichtfeld in die KIS-Dokumentation der Notaufnahme eingeführt (Abbildung 3) in dem der behandelnde Arzt das Leitsymptom des Patienten eingeben musste. Diese Information wurde in den folgenden 5 Leitsymptomkategorien erfasst:

1. Brustschmerz
2. Luftnot
3. Bauchschmerz
4. Kopfschmerz
5. Keines dieser Symptome

Abbildung 3: Pflichtfeld zur Erfassung des Leitsymptoms

Leitsymptom

☐ keine Angaben

☐ Luftnot

☐ Brustschmerz

☐ Kopfschmerz

☐ Bauchschmerz

☒ keines dieser Symptome

Abbildung 3 zeigt das im Krankenhausinformationssystem (KIS) zu Studienzwecken implementierte Pflichtfeld zur Erfassung des Leitsymptoms bei Aufnahme.

Dieses Feld war voreingestellt auf den Button „Keine Angabe“. Um die Notaufnahmedokumentation abschließen zu können musste einer der anderen Buttons ausgewählt werden. Das neue Feld wurde ausschließlich von den behandelnden Ärzten ausgefüllt.

Für alle Patienten mit einem der vier spezifischen Leitsymptome wurden zusätzlich per Hand Daten aus dem Erste-Hilfe-Schein in eine Excel-Tabelle übertragen. Bei diesen Daten handelt es sich um Daten zu dem genannten Leitsymptom (Symptombeginn, Schweregrad), Begleitsymptomen, durchgeführten Untersuchungen (Röntgen, MRT, CT), erhobenen Befunden, sowie zur Medikation der Patienten.

Alle Daten wurden aus den jeweiligen Excel-Tabellen in eine SPSS-Tabelle übertragen. Die Datenerhebung, -aufarbeitung und -auswertung orientierte sich an den Leitlinien „Gute Praxis Sekundärdatenanalyse“ [48]. In dieser Leitlinie wurde ein Standard für die Durchführung von Sekundärdatenanalysen formuliert. Die Empfehlungen behandeln alle Studienabschnitte von der Formulierung der Fragestellung bis hin zur Kommunikation und praktischen Umsetzung der Ergebnisse.

Plausibilitätschecks

Im Rahmen der Datenaufbereitung vor Beginn der Masterarbeit wurden bereits Plausibilitätschecks für einige ausgewählte Variablen (Demographie, Diagnosen, Outcome) für eine Basispublikation dieser Daten durchgeführt [49].

Diese Masterarbeit umfasste vollständige Plausibilitätschecks. Für alle Variablen wurde die Anzahl der fehlenden Werte erfasst und anhand der Ausprägungen der Variablen (Beurteilung extremer Ausreißer), sowie physiologischer Plausibilitätsgrenzen, wurden unplausible Werte identifiziert. Diese Werte wurden gegebenenfalls nach Rücksprache mit dem Personal der Notaufnahmen sowie den Betreuern korrigiert. Wenn eine Korrektur der Werte nicht möglich war wurden unplausible Werte gelöscht. Dieses Vorgehen wurde detailliert festgehalten (siehe Anlage 1: Studienprotokoll und Anlage 2: Plausibilitätsprüfung).

Literaturrecherche

Ziel der Literaturrecherche war es, Prädiktoren der Mortalität von internistischen Notfallpatienten zu identifizieren. Eine systematische Literaturrecherche wurde unter Verwendung folgender Schlagwörter in der Literaturdatenbank Pubmed durchgeführt: „Emergency“ AND [“mortality” OR “outcome”] AND [“risk factor” OR “prognosis” OR “risk stratification”] (Abbildung 4).

Abbildung 4: Flowchart Literatúrauswahl

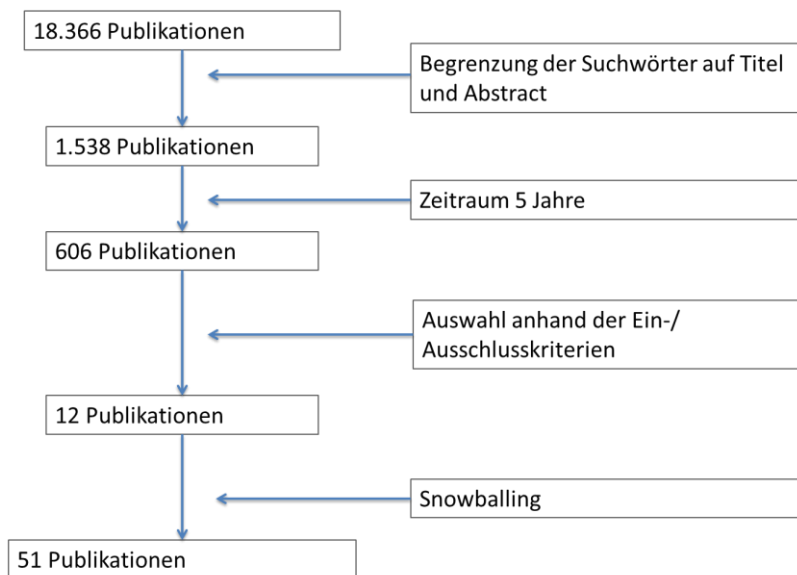


Abbildung 4: Flowchart, welches die Eingrenzung der Literatur zeigt

Es wurden 18.366 relevante Publikationen gefunden. Die Auswahl wurde auf Publikationen mit oben genannten Schlagwörtern in Titel und Abstract beschränkt, mit 1.538 Ergebnissen. Nach Anwendung folgender Kriterien blieben 12 Studien:

Einschlusskriterien

- Studien an internistische Notfallpatienten oder einer Subgruppe dieser Patienten mit einem spezifischen Leitsymptom
- Bewertung von Prädiktoren, welche routinemäßig in der Notaufnahme erhoben werden
- Veröffentlichung in Englischer oder Deutscher Sprache

Ausschlusskriterien

- Studien an chirurgischen, pädiatrischen und psychiatrischen Notfallpatienten
- Studien an Patientenkollektiven mit spezifischen Diagnosen oder Verdachtsdiagnosen (zum Beispiel: Sepsis, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz)
- Tierexperimentelle Studien

Anhand der Referenzen der identifizierten Literatur wurden weitere Veröffentlichungen in die Bearbeitung des Themas einbezogen („Snowballing“). Insgesamt wurden 51 Studien berücksichtigt. Die hohe Differenz an Studien, welche durch die Literaturrecherche identifiziert wurden und später durch das Snowballing ist vermutlich dadurch bedingt, dass bei der initialen Literaturrecherche nicht das Suchwort „predictor“ nicht verwendet wurde. Viele der durch das Snowballing identifizierten Studien verwendeten diesen Begriff synonym zu „risk factor“.

Definition Prädiktor

Der Begriff „Prädiktor“ wird in der vorliegenden Arbeit für Faktoren verwendet, welche mit dem Endpunkt assoziiert sind. Die Verwendung des Begriffes „Prädiktor“ setzt nicht notwendigerweise auch einen kausalen Zusammenhang zwischen Endpunkt und Studienfaktor voraus.

Statistische Analyse

Deskription der Daten

Für die Charakterisierung der Patienten wurden für nominale und ordinale Variablen (im Folgenden als „kategoriale Variablen“ bezeichnet) Häufigkeitstabellen mit absoluten und relativen Häufigkeiten erstellt. Stetige und diskrete numerische Variablen (im Folgenden als „numerische Variablen“ bezeichnet) wurden anhand des Median, sowie der Interquartilsabstände (IQR) beschrieben. Für den Vergleich zwischen im Krankenhaus verstorbenen und lebend entlassenen Patienten wurden die Daten in diese Subgruppen aufgeteilt.

Endpunkt

Der untersuchte Endpunkt ist die intrahospitale Mortalität der Patienten während des initialen Notaufnahmearaufenthaltes oder bei Einweisung während des gesamten Krankenhausaufenthaltes. Für Patienten, welche in ein externes Krankenhaus verlegt wurden nicht weiter beobachtet und dementsprechend als lebend entlassen beurteilt.

Analyse der Risikofaktoren

Als Risikofaktoren wurden die bei Aufnahme erhobenen Vital- und Laborparameter untersucht. Zu diesem Zweck wurden verstorbene und lebend entlassene Patienten bezüglich der Vital- und Laborparameter verglichen. Um den Unterschied zwischen beiden Gruppen zu untersuchen, wurde für kategoriale Variablen der Chi-Quadrat-Test verwendet und für numerische Variablen der Mann-Whitney-U-Test. Ein p-Wert von unter 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Faktoren, welche weniger als 7.000 fehlende Werte hatten (ca. 20%) wurde als mögliche Prädiktoren weiter analysiert. Die aus diesen Gründen ausgeschlossenen Variablen, sowie die Anzahl der fehlenden Werte innerhalb dieser Variablen, können dem deskriptiven Teil der Arbeit entnommen werden (Abschnitte: „Vitalparameter“ und „Laborparameter“). Um den bivariaten Einfluss auf die intrahospitale Mortalität zu untersuchen wurden für numerische Variablen ROC-Kurven (receiver operating characteristics) erstellt und die Fläche unter der Kurve berechnet. Anschließend wurden anhand von Dezilen sowie der 5%- und 95%-Perzentilen Grenzwerte für diese numerischen Variablen ermittelt. Für jede dieser erzeugten Variablen wurden Kreuztabellen mit der intrahospitalen Mortalität gebildet, sowie der Chi-Quadrat-Testwert berechnet. Als stärkster Prädiktor wurde die Variable bewertet, welche den höchsten Chi-Quadrat-Testwert hatte. Die durch dieses Verfahren ermittelten Grenzwerte sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Variablen wurden in den folgenden Verfahren anhand dieser Grenzwerte weiter analysiert [50].

Tabelle 2: Ermittelte Grenzwerte zur Dichotomisierung numerischer Variablen

Risikofaktor	Grenzwert zur Dichotomisierung	Referenzbereich Zentrallabor Charité	Median (IQR) in allen Patienten (n=34.333)
Alter	63 Jahre		57 (38-71)
RDW [%]	16,2	13,5-16	13,6% (
CRP [mg/dl]	7,19	<0,5	0,43 (0,14-1,83)
Natrium [mmol/l]	132	134-145	138 (136-140)
Kalium [mmol/l]	5	3,4-5,2	4,0 (3,7-4,2)
Kreatinin [mg/dl]	1,47	<1,2	0,89 (0,74-1,09)
Hämoglobin [g/dl]	10,9	12-17,5	13,7 (12,5-14,9)
Hämatokrit [l/l]	0,33	0,35-0,52	0,41 (0,37-0,44)
Erythrozyten [/pl]	3,72	3,9-6,2	4,59 (4,2-4,95)
Leukozyten [/nl]	16,01	4,5-11	8,11 (6,4-10,41)
Thrombozyten [/nl]	122	150-400	229 (187-276)

Tabelle 2 zeigt die zur Dichotomisierung der numerischen Variablen verwendeten Grenzwerte sowie klinisch angewandte Referenzbereiche. Zur Ermittlung der Grenzwerte zur Dichotomisierung wurden Dezile, sowie die 5%- und die 95%-Perzentile getestet.

Für alle Variablen, welche in der bivariaten Analyse mit der intrahospitalen Mortalität assoziiert waren, wurde eine Korrelationsmatrix erstellt. Diese Korrelationsmatrix enthält die Signifikanz sowie die Richtung des Zusammenhanges, welche anhand der dichotomen Variablen analysiert wurden. Weiterhin wurde der quadrierte Korrelationskoeffizient nach Spearman (r^2) d.h. das Bestimmtheitsmaß für numerische Variablen berechnet. Die bisher genannten Analysen wurden mit der Statistiksoftware „Statistical Package for Social Science“ (SPSS IBM) durchgeführt. Alle folgend erwähnten Analysen wurden mit der Statistiksoftware SAS (SAS Institute, Cary, North Carolina) durchgeführt. Für numerische Variablen wurde das Relative Risiko an den ermittelten Grenzwerten mit entsprechenden asymptotischen 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Weiterhin wurden die elf Faktoren mit den höchsten Chi-Quadratwerten in einem multivariaten Regressionsmodell untersucht. Diese multivariaten Regressionsanalysen wurden unter Verwendung einer logistischen Regression durchgeführt.

Dieser Ansatz wurde gewählt, da das Modell bei Verwendung der log-binomialen Regression nicht konvergierte [51]. Da der untersuchte Endpunkt sowohl in allen Patienten, als auch in den untersuchten Subgruppen selten ist, liegt die berechnete Odds Ratio jedoch sehr nahe am eigentlichen Relatives Risiko (Rare disease assumption): So differierte die in der bivariaten Analyse berechnete Odds Ratio bei keinem der Risikofaktoren um mehr als 0,09% vom bivariat berechneten Relativen Risiko.

Verschiedener Modellierungsstrategien (backward, forward, stepwise) resultierten jeweils im identischen multivariaten Modell. Das endgültige Regressionsmodell wurde auf Grund der aus der Korrelationsmatrix ersichtlichen Multikollinearität in einem weiteren Schritt auf Konsistenz geprüft: Aus dem endgültigen Modell wurde jeder Faktor einzeln entfernt und die Veränderungen der Effektmaße der anderen Faktoren anhand der erstellten Korrelationsmatrix auf Plausibilität untersucht. Die Veränderungen waren bis auf eine Ausnahme konsistent: Bei positiver Korrelation zweier Faktoren verstärkt sich das Effektmaß des einen Faktors bei Entfernen des anderen Faktors, bei negativer Korrelation der Faktoren verringert sich das Effektmaß. Um auszuschließen, dass Faktoren, welche in der bivariaten Analyse nicht stark mit der Mortalität assoziiert waren in diesem endgültigen Modell einen Einfluss auf die Prädiktion der Mortalität haben, wurde in einem weiteren Schritt jeder einzelne dieser Faktoren noch einmal in das endgültige Modell integriert. Die Veränderungen der Effektmaße (OR), der ROC-Kurve des Modelles sowie des AIC-Wertes wurden überprüft. Der AIC-Wert (Akaike information criterion) ist ein Wert, welcher dem Vergleich von Regressionsmodellen dient und wird nach folgender Formel berechnet: $AIC = -2 * \log(Likelihood) + 2 * k$. Da die Likelihood negativ in die Berechnung eingeht, entsprechen kleinere Werte einem besseren Vorhersagemodell. Für jeden Parameter wird der AIC-Wert korrigiert, indem ein Betrag hinzugefügt wird. Dies ist Begründet auf der Annahme, dass gute Modelle mit möglichst wenigen Parameter eine möglichst gute Vorhersage treffen können sollten.

Die Schätzwerte der Odds Ratios wurden durch die Hinzunahme weiterer Faktoren maximal um 3% verändert. Der AIC-Wert, sowie die Fläche unter der ROC-Kurve für das Modell, wurden um maximal 0,12% verändert; kein weiterer Faktor zum bisherigen multivariat gefundenen Modell wurde daher als relevant identifiziert.

Anhand der durch das Regressionsmodell berechneten Prädiktoren wurden kombinierte ROC-Kurven für die jeweiligen Risikofaktoren berechnet. Anschließend wurden die ROC-Kurven basierend auf dichotomisierten numerischen Variablen mit den entsprechenden ROC-Kurven mit der numerischen Originalwerte verglichen. Die Differenz der Schätzwerte lag bei 0,8%. Die Konfidenzintervalle zeigten einen breiten Überlappungsbereich (Siehe auch Ergebnisse: *Kombinierte ROC-Kurve der Prädiktoren im endgültigen Modell*).

Um die klinische Interpretation der Ergebnisse zu verbessern wurden anhand der Regressionskoeffizienten des geprüften endgültigen Modelles unter Verwendung folgender Formel absolute Risiken für das intrahospitale Versterben berechnet: $e^{(\beta_0 + \sum (\beta_i * X_i))}$ mit X_i ($i=1, \dots, n$) [50].

Zusätzlich wurde eine CART-Analyse (Classification and regression tree) durchgeführt, eine Methode, anhand welcher die im Datensatz direkt beobachteten Risikogruppen dargestellt werden [50, 52]. Die CART-Analyse basiert auf dem bivariaten Zusammenhang der Prädiktoren mit dem Endpunkt. In einem ersten Schritt wird die Studienpopulation anhand des stärksten bivariaten Prädiktors in zwei Subgruppen aufgeteilt. Im nächsten sukzessiven Schritt werden die gefundenen Subgruppen der ersten Stufe wieder anhand des stärksten Prädiktors in weitere Subgruppen aufgeteilt. Dieser Vorgang wird wiederholt bis keine Signifikanzen mehr gefunden werden oder die Subgruppen zu „klein“ werden [50, 52]. Zur Findung des jeweils stärksten Prädiktors wurden dichotome Variablen verwendet. Kategoriale Variablen wurden dementsprechend in dichotome Variablen umgeformt (alle möglichen einzelnen Dichotomien werden jeweils als eine Variable kodiert). Für numerische Variablen wurden dichotome Variablen anhand von Grenzwerten gebildet. Als mögliche Grenzwerte wurden Dezile, sowie 5%-Perzentile und 95%-Perzentile der Variablen verwendet. Der stärkste Prädiktor wurde, wie bereits beschrieben, anhand des Chi-Quadrat Testwertes ermittelt. In den gebildeten Subgruppen wurde das Verfahren dann wiederholt. Die CART-Analyse wurde einmal anhand von drei stark mit dem Endpunkt assoziierten Markern (Alter, CRP und RDW) durchgeführt und in einem weiteren Schritt unter Verwendung aller bivariat mit dem Endpunkt assoziierter Faktoren.

Analyse fehlender Werte

Die fehlenden Werte in dieser Sekundärdatenanalyse sind nicht als zufällig verteilt anzusehen, da es im Ermessen des Arztes liegt, welche Laborparameter gemessen werden. Auf Grund dieser Vermutung wurden Patienten mit fehlenden Werten weiter charakterisiert um mögliche Trends aufzuzeigen (Abbildung 5). 8.098 Patienten konnten in der Regressionsanalyse auf Grund fehlender Werte nicht berücksichtigt werden. Für fünf Patienten fehlte die Entlassungsinformation, so dass die intrahospitale Mortalität unbekannt war. Es handelt sich bei Patienten mit fehlenden Werten vorwiegend um ambulant behandelte Patienten (73,7%). Bei 48,9% dieser Patienten wurde kein einziger Laborparameter bestimmt, bei diesen Patienten wurde also keine Blutentnahme durchgeführt. In der Gruppe mit fehlenden Laborwerten waren 82 verstorbene Patienten (12,9% der Verstorbenen).

Abbildung 5: Darstellung fehlender Werte

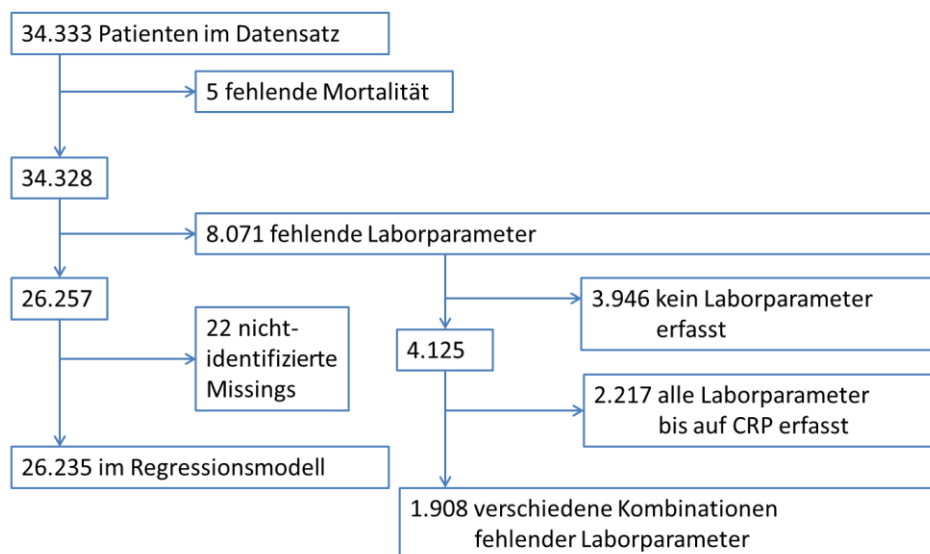


Abbildung 5: Diese Abbildung zeigt ein Flowchart, welches die Anzahl Patienten, die auf Grund fehlender Werte in der Regressionsanalyse nicht berücksichtigt werden konnten, sowie die fehlenden Parameter differenziert.

Ergebnisse

Deskriptive Analyse

Krankenhausmortalität und intensivmedizinische Versorgung

Insgesamt wurden 34.333 internistische Notfallpatienten in diese Studie eingeschlossen. Von allen Patienten verstarben insgesamt 1,8% während ihres initialen Krankenhausaufenthaltes (n=634, Tabelle 3). Für fünf Patienten fehlte die Information über die Krankenhausmortalität (nmiss=5). 7,2% der Patienten wurden während ihres stationären Aufenthaltes intensivmedizinisch versorgt (n=2.467).

Alters- und geschlechtsbezogene Subgruppen

Die Krankenhausmortalität sowie die Häufigkeit eines Aufenthaltes auf der Intensivstation waren mit 2,1% und 8,8% höher bei Männern im Vergleich zu Frauen (1,6% und 5,6%; Tabelle 3). Bei Betrachtung der altersbezogenen Subgruppen zeigte sich eine deutlich höhere Mortalität für Patienten über 64 Jahren (3,5%) mit einer dementsprechend höheren Häufigkeit an intensivmedizinischer Versorgung (11,3%, Tabelle 3). Die Ratio aus der relativen Häufigkeit intensivmedizinischer Betreuung und Mortalität ist als ein anhand der Mortalität standardisiertes Maß für die Intensität der intensivmedizinischen Versorgung anzusehen. Dazu wird die Häufigkeit der Aufenthalte auf der Intensivstation durch die Mortalität geteilt.

Tabelle 3: Mortalität und ITS stratifiziert nach Geschlecht und Alter

	Alle Patienten (n=34.333)	Frauen* (n=17.582)	Männer* (n=16.744)	p-Wert für Geschlecht	Alter < 65 Jahre** (n=21.075)	Alter >= 65 Jahre** (n=13.216)	p-Wert für Alter
Mortalität %	1,8 % (634)	1,6 % (287)	2,1 % (347)	0,732	0,8 % (176)	3,5 % (457)	<0,0001
ITS %	7,2 % (2.467)	5,6 % (991)	8,8 % (1.467)	<0,0001	4,6 % (966)	11,3 % (1.491)	<0,0001
Ratio	4	3,5	4,2		5,8	3,2	

Tabelle 3: Mortalität und Intensivmedizinische Versorgung aller Patienten, sowie in Geschlechts- und Altersbezogenen Subgruppen (ITS=Intensivstation *Geschlecht nmiss=7 **Alter nmiss=42).

Diese Ratio ist für alle Patienten 4. Bei Männern und bei Patienten unter 65 Jahren über dem Gesamtdurchschnitt. Diese Patientengruppen wurden also gemessen an ihrer Mortalität häufiger intensivmedizinisch versorgt als Frauen und Patienten über 65 Jahren.

Krankenhausmortalität und intensivmedizinische Versorgung in leitsymptombezogenen Subgruppen

Sowohl die Mortalität, als auch die Häufigkeit der intensivmedizinischen Versorgung war bei Patienten mit Dyspnoe im Vergleich zu den anderen Leitsymptomgruppen deutlich erhöht (Tabelle 4). Die Häufigkeit der intensivmedizinischen Versorgung war für Patienten mit Brustschmerzen trotz einer niedrigeren Mortalität deutlich höher als für Patienten mit den Leitsymptomen Bauchschmerz oder Kopfschmerz und für Patienten mit keinem bestimmten Leitsymptom. Dies zeigte sich auch in einer besonders hohen Ratio aus intensivmedizinischer Versorgung und Mortalität.

Tabelle 4: Mortalität und ITS stratifiziert nach Leitsymptom

	Brustschmerz (n=3.954)	Bauchschmerz (n=3.824)	Luftnot (n=2.529)	Kopfschmerz (n=1.365)	Kein Leitsymptom (n=22.661)
Mortalität %	0,4% (17)	1,6% (62)	5,5% (140)	0,3% (4)	1,8% (411)
Intensivstation %	11,2% (443)	3,5% (134)	17,6% (444)	3,8% (52)	6,1% (1.393)
Ratio	28	2,2	3,2	12,7	3,4

Tabelle 4: Mortalität und Intensivmedizinische Versorgung in Leitsymptom-Subgruppen (ITS=Intensivstation; Die Information über das Leitsymptom bei Aufnahme war vollständig für alle Patienten.)

Patientencharakteristika

Während des initialen Krankenhausaufenthaltes verstorbene Patienten waren häufiger Männer, waren im Median älter und hatten einen niedrigeren BMI als Patienten, welche lebend entlassen werden konnten (Tabelle 5).

Tabelle 5: Patientencharakteristika im Vergleich: Überlebend/Verstorben

	Überlebend (n=33.694)	Verstorben (n=634)	nmiss überl.	nmiss verst.
Geschlecht männlich [% (n)]	48,7 % (16.393)	54,7 % (347)	0	0
Alter (Jahre) [Median (IQR)]	56 (38-71)	71 (63-81)	41	1
BMI	25 (23-29)	24 (21-28)	21.700	491
Nationalität			2.708	45
Deutsch % (n)	91,1% (28.235)	95,4 % (562)		
Türkisch % (n)	3,5% (1.078)	1,4% (8)		
Europäisch % (n)	3,3% (1.025)	2,2% (13)		
Nicht-europäisch% (n)	2,1% (648)	1,0% (6)		
Versicherungsstatus			385	5
Gesetzlich %	89,2% (29.739)	91,9% (578)		
Privat %	3,5% (1.153)	7,8% (49)		
Keine deutsche Vers. %	7,3% (2.417)	0,3% (2)		
Versorgung				
Aufenthaltsdauer in Tagen [Median (IQR)]	5 (3-9)	7 (2-17)	20.797	0
Intensivstation % (n)	6,3% (2.129)	52,8% (335)	800	0

Tabelle 5: Patientencharakteristika von im Krankenhaus verstorbenen sowie lebend entlassenen Patienten im Vergleich.

Leitsymptome

Die Verteilung der Leitsymptome getrennt für überlebende und verstorbene Patienten ist in Tabelle 6 sowie Abbildung 6 dargestellt. Hervorzuheben ist, dass die Häufigkeit des Leitsymptomes Luftnot bei verstorbenen Patienten deutlich häufiger war als bei lebend entlassenen. Das Leitsymptom Brustschmerz war demgegenüber deutlich seltener bei verstorbenen Patienten zu beobachten.

Tabelle 6: Leitsymptome im Vergleich: Überlebend/Verstorben

Leitsymptom	Überlebende (n=33.694)	Verstorbene (n=634)
Kein Leitsymptom % (n)	66% (22.247)	64,8% (411)
Brustschmerz % (n)	11,7% (3.937)	2,7% (17)
Bauchschmerz % (n)	11,2% (2.387)	9,8% (62)
Luftnot % (n)	7,1% (2.387)	22,1% (140)
Kopfschmerz % (n)	4% (1.361)	0,6% (4)

Tabelle 6: Leitsymptomverteilung in lebend entlassenen und verstorbenen Patienten.

Abbildung 6: Kreisdiagramm: Leitsymptome im Vergleich: Überlebend/Verstorben

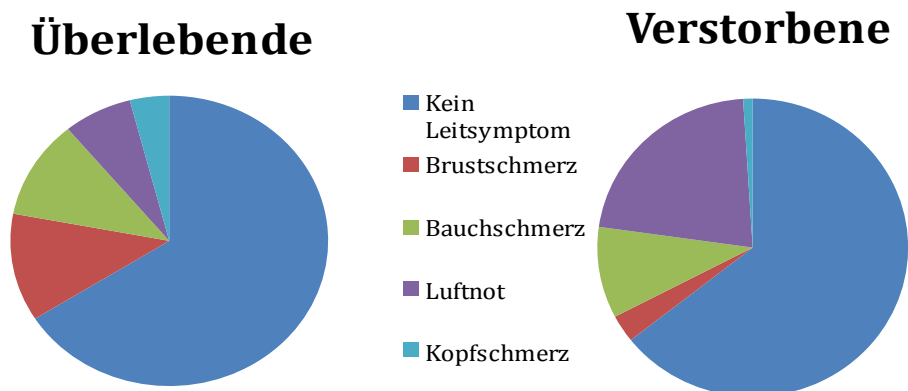


Abbildung 6: Leitsymptomverteilung bei lebend entlassenen und verstorbenen Patienten

Vitalparameter

Die Betrachtung der Vitalparameter zeigt, dass alle bei der Erstuntersuchung erhobenen Werte signifikant unterschiedlich waren zwischen lebend entlassenen und verstorbenen Patienten (Tabelle 7). Die einzige Ausnahme bildet die Körpertemperatur, diese unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 7: Vitalparameter im Vergleich: Überlebende/Verstorbene

	Überlebende (n=33.694)	Verstorbene (n=634)	p-Wert	nmiss überl.	nmiss verst.
Atemfrequenz (/min)	16	17	<0,0001	18.516	393
[Median (IQR)]	(15-18)	(15-20)			
Herzfrequenz (/min)	82	95	<0,0001	13.948	287
[Median (IQR)]	(72-95)	(80-111)			
Blutdruck sys. (mmHg)	137	124	<0,0001	6.902	138
[Median (IQR)]	(123-154)	(103-146)			
Blutdruck dias. (mmHg)	78	70	<0,0001	6.948	140
[Median (IQR)]	(70-88)	(58-81)			
O2-Sättigung (%)	98	95	<0,0001	7.523	150
[Median (IQR)]	(96-99)	(90-98)			
Körpertemperatur (°C)	36.2	36.3	0,466	23.640	475
[Median (IQR)]	(36-36,5)	(36-36,6)			

Tabelle 7: Vitalparameter gezeigt als Median und Interquartilsabstände (IQR) bei lebend entlassenen und verstorbenen Patienten.

Laborparameter

Viele der in der ersten Blutentnahme bestimmten Laborparameter waren im Vergleich signifikant unterschiedlich zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten (Tabelle 8 und 9). Für viele Laborparameter zeigte sich ein hoher Anteil fehlender Werte.

Tabelle 8: Laborparameter im Vergleich: Überlebende/Verstorbene

	Überlebende (n=33.694)	Verstorbene (n=634)	p-Wert	nmiss überl.	nmiss Verst.
Natrium (mmol/l)	138	135	<0.0001	4.663	63
[Median (IQR)]	(136-140)	(131-139)			
Kalium (mmol/l) [Median (IQR)]	4 (3.7-4.2)	4.2 (3.7-4.8)	<0.0001	4.781	66
Glucose (mg/dl)	110	134	<0.0001	8.986	134
[Median (IQR)]	(97-133)	(109-175)			
Kreatinin (mg/dl) [Median (IQR)]	0.88 (0.74-1.08)	1.19 (0.82-1.94)	<0.0001	4.547	63
Harnstoff (mg/dl) [Median (IQR)]	36 (26-56)	70 (44-139)	<0.0001	29.181	432
Bilirubin (mg/dl)	0.5	0.9	<0.0001	28.816	429
[Median (IQR)]	(0.3-0.8)	(0.5-2.3)			
Protein (g/dl)	7.5	6.8	<0.0001	18.123	351
[Median (IQR)]	(7.1-7.9)	(6.2-7.4)			
ALT (U/l)	23	29	<0.0001	22.980	302
[Median (IQR)]	(16-37)	(17-66)			
AST (U/l)	28	44	<0.0001	11.361	169
[Median (IQR)]	(22-37)	(26-97)			
AP (U/l)	77	119	<0.0001	28.364	403
[Median (IQR)]	(60-109)	(81-254)			
CK (U/l)	97	93	0.100	11.377	281
[Median (IQR)]	(66-152)	(44-196)			
CK-MB (U/l)	16	23	<0.0001	27.340	551
[Median (IQR)]	(13-21)	(17-37)			
GGT (U/l)	28	86	<0.0001	19.977	288
[Median (IQR)]	(17-57)	(39-232)			

Tabelle 8: Laborparameter gezeigt als Median und Interquartilsabstände (IQR) bei lebend entlassenen und verstorbenen Patienten.

Tabelle 9: Weitere Laborparameter im Vergleich: Überlebende/Verstorbene

	Überlebende (n=33.694)	Verstorbene (n=634)	p-Wert	Nmiss überl.	Nimss verst.
LDH (U/l)	250	367	0,001	32.096	558
[Median (IQR)]	(201-330)	(215-314)			
Lipase (U/l)	31	27	0,009	24.820	419
[Median (IQR)]	(23-44)	(17-55)			
TSH (U/l)	1,53	1,77	0,006	13.061	204
[Median (IQR)]	(0,94-2,44)	(0,94-3,1)			
CRP (mg/dl)	0,41	6,07	<0,0001	6.484	60
[Median (IQR)]	(0,14-1,70)	(1,3-13,33)			
Hb (g/dl)	13,8	11,8	<0,0001	4.241	50
[Median (IQR)]	(12,5-14,9)	(10,0-13,6)			
Hkt (l/l)	0,41	0,36	<0,0001	4.228	47
[Median (IQR)]	(0,37-0,44)	(0,31-0,41)			
Erythrozyten (/pl) [Median (IQR)]	4,59 (4,22-4,95)	3,98 (3,34-4,62)	<0,0001	4.238	47
Leukozyten (/nl) [Median (IQR)]	8,09 (6,4-10,35)	9,58 (6,88-14,54)	<0,0001	4.320	54
Thrombozyten (/nl) [Median (IQR)]	229 (187-276)	218 (149-299)	0,017	4.409	70
RDW (%) [Median (IQR)]	13,5 (12,9-14,5)	15,9 (14,4-17,7)	<0,0001	4.227	49
TPZ-INR [Median (IQR)]	1,08 (1,03-1,17)	1,27 (1,13-1,51)	<0,0001	21.607	375
aPTT (sec) [Median (IQR)]	33,3 (30,7-37)	36,2 (31,8-41,8)	<0,0001	21.846	379
Troponin T [Median (IQR)]	0,03 (0,02-0,08)	0,06 (0,02-0,15)	<0,0001	32.084	508
Troponin I [Median (IQR)]	0,01 (0,00-0,03)	0,03 (0,02-0,08)	<0,0001	30.243	590

Tabelle 9: Weitere Laborparameter gezeigt als Median und Interquartilsabstände (IQR) bei lebend entlassenen und verstorbenen Patienten.

Diagnosen

Sowohl bei lebend entlassenen wie auch bei verstorbenen Patienten war der Schlaganfall die häufigste Diagnose (Tabelle 10). Für ambulante Patienten wurde die ambulant gestellte Erstdiagnose verwendet, für stationäre Patienten die Krankenhaushauptdiagnose. Von allen Patienten, konnte bei 1.022 Patienten ambulant lediglich eine Verdachtsdiagnose ausgeschlossen werden. Das heißt, dass bei diesen Patienten initial eine Verdachtsdiagnose gestellt wurde, diese wurde während des Notaufnahmehaufenthaltes widerlegt und es wurde keine andere Diagnose gestellt. Allen nicht überlebenden Patienten konnte eine gesicherte Diagnose zugeordnet werden.

Tabelle 10: Diagnosen im Vergleich: Überlebende/Verstorbene

Diagnosen Überlebende (n=32.672)			Diagnosen Verstorbene (n=634)		
I63	Hirnfarkt	3,5% (n=1.163)	I63	Hirnfarkt	7,4% (n=47)
I10	Essentielle Hypertonie	3,2% (n=1.084)	A41	Sonstige Sepsis	6,9% (n=44)
I20	Angina pectoris	3,0% (n=1.013)	I21	Akuter Myokardinfarkt	6,2% (n=39)
R07	Hals- und Brustschmerzen	2,5% (848)	I50	Herzinsuffizienz	4,9% (n=31)
I48	Vorhofflimmern und Vorhofflattern	2,4% (n=803)	C34	Bösartige Neubildungen Bronchien und Lunge	4,7% (n=30)
G40	Epilepsie	2,3% (n=762)	I61	Intrazerebrale Blutung	3,9% (n=25)
K29	Gastritis und Duodenitis	2,2% (n=730)	N17	Akutes Nierenversagen	3,3% (n=21)
R10	Bauch- und Beckenschmerzen	2,1% (702)	J18	Pneumonie Erreger unbekannt	2,8% (n=18)
I21	Akuter Myokardinfarkt	1,8% (605)	J15	Pneumonie bakteriell	2,8% (n=18)
K52	Nicht-infektiöse Gastritis und Kolitis	1,7% (589)	C25	Bösartige Neubildungen Pankreas	2,8% (n=18)

Tabelle 10: Die zehn häufigsten Diagnosen lebend entlassener und verstorbener Patienten.

Bivariate Assoziationen der Prädiktoren mit der Krankenhausmortalität

ROC-Analyse für numerische Parameter

Für alle numerischen Risikofaktoren mit einer ausreichenden Anzahl an validen Werten (<7.000 fehlende Werte) wurden ROC-Kurven erstellt (Tabelle 11). Die Faktoren CRP (C-reaktives Protein) und RDW (red cell distribution width=Erythrozytenverteilungsbreite) zeigten die höchsten Werte mit einer Fläche unter der Kurve von 0,795 für CRP und 0,805 für RDW ($p < 0,0001$ für beide).

Tabelle 11: Fläche unter der ROC-Kurve für numerische Parameter

Variablen	Fläche unter der Kurve	Standardfehler ^a	Asympt. Signifikanz ^b	Asympt. 95% Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
RDW in %	0,805	0,009	<0,0001	0,788	0,823
CRP in mg/dl	0,795	0,009	<0,0001	0,776	0,813
Alter in Jahren	0,733	0,008	<0,0001	0,718	0,749
Hämoglobin in g/dl	0,715	,012	<0,0001	0,691	0,739
Erythrozyten /pl	0,705	0,013	<0,0001	0,680	0,729
Hämatokrit in l/l	0,686	0,013	<0,0001	0,660	0,712
Kreatinin in mg/dl	0,671	0,014	<0,0001	0,644	0,698
Natrium in mmol/l	0,651	0,013	<0,0001	0,625	0,677
Kalium in mmol/l	0,611	,014	<0,0001	0,583	0,640
Leukozyten /nl	0,611	,014	<0,0001	0,583	0,639
Thrombozyten /nl	0,541	0,015	<0,0001	0,511	0,571
a. Unter Annahme einer non-parametrischen Verteilung ;					
b. Nullhypothese: Wahre Fläche = 0,5					

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse einer ROC-Analyse für die möglichen Risikofaktoren mit aufsteigender Fläche unter der Kurve.

Bivariater Zusammenhang zwischen dichotomisierten Parametern und Krankenhausmortalität

Der bivariate Zusammenhang zwischen der Krankenhausmortalität und den untersuchten dichotomisierten Risikofaktoren, sowie das daraus resultierende Relative Risiko, ist in Tabelle 12 dargestellt. Die CLR (Confidence Limit Ratio) ist die Ratio aus der oberen und unteren Grenze des Konfidenzintervalles und dient als Maß für die Genauigkeit der Schätzung. Kleinere Werte repräsentieren eine höhere Genauigkeit.

Tabelle 12: Bivariate Assoziation mit der Mortalität für numerische Parameter

Risikofaktoren	Mortalität ≥ Grenzwerte	Mortalität < Grenzwertes	Chi- Quadrat	RR (95%-CI)	CLR
CRP ≥ 7,19 mg/dl	9,4% (262/2.779)	1,3% (213/25.005)	827	7,6 (6,4-8,9)	1,4
RDW ≥ 16,2%	8,4% (259/3.039)	1,2% (326/26.959)	746	6,9 (5,9-8,1)	1,4
Erythrozyten ≥ 3,72 /pl*	1,3% (357/27.067)	7,7% (230/2.976)	574	5,9 (5,0-6,9)	1,4
Hämoglobin ≥ 10,9 g/dl*	1,3% (357/27.097)	7,7% (227/2.940)	570	5,9 (5,0-6,9)	1,4
Hämatokrit ≥ 0,33 l/l*	1,3% (374/27.369)	7,9% (213/2.684)	551	5,8 (4,9-6,8)	1,4
Kreatinin ≥ 1,47 mg/dl	7,3% (219/3.007)	1,2% (352/26.359)	510	5,5 (4,7-6,5)	1,4
Natrium ≥ 132 mmol/l*	1,6% (423/27.247)	6,3% (148/2.355)	257	4 (3,4-4,9)	1,3
Alter ≥ 63 Jahren	3,4% (479/14.098)	0,8% (154/20.188)	318	4,5 (3,7-5,3)	1,4
Leukozyten ≥ 16,01 /nl	7,9% (118/1.501)	1,6% (462/28.453)	292	4,8 (4,0-5,9)	1,5
Kalium ≥ 5 mmol/l	7,9% (119/1.511)	1,6% (449/27.970)	298	4,9 (4,0-6,0)	1,5
Thrombozyten ≥ 122 /nl	1,6% (456/28.385)	7,4% (108/1.464)	250	4,6 (3,8-5,6)	1,5

Tabelle 12 zeigt die bivariate Assoziation des Alters sowie der Laborparameter an den ermittelten Grenzwertpunkten mit der Mortalität. *niedrige Werte sind mit einer hohen Mortalität assoziiert. (RR=Relatives Risiko; CLR=Confidence Limit Ratio)

Tabelle 13 zeigt die bivariate Assoziation von dichotomen Variablen mit der intrahospitalen Mortalität, sowie das resultierende Relative Risiko.

Tabelle 13: Bivariate Assoziation mit der Mortalität für kategoriale Parameter

Risikofaktoren und Grenzwerte	Mortalität vorhanden	Mortalität Nicht-vorhanden	Chi-Quadrat	RR (95%-CI)	CLR
Luftnot	5,5% (140/2.527)	1,6% (494/31.801)	205	3,6 (3,0-4,3)	1,4
Brustschmerz	0,4% (17/3.954)	2% (617/30.374)	50	0,2 (0,1-0,34)	3,4
Kopfschmerz	(4/1.365)	(630/32.963)	19	0,15 (0,05-0,41)	8,2
Männl. Geschlecht	männlich 2,1% (347/16.740)	weiblich 1,6% (287/17.581)	9	1,3 (1,1-1,5)	1,4
Bauchschmerz	1,6% (62/3.824)	1,9% (572/30.504)	1,2	0,9 (0,7-1,1)	1,6
Kein spez. Leitsymptom	1,8% (411/22.658)	1,3% (223/11670)	0,4	1,0 (0,8-1,1)	1,4

Tabelle 13 zeigt die bivariate Assoziation dichotomer Variablen mit der Mortalität. (RR=Relatives Risiko; CLR=Confidence Limit Ratio)

Die elf Risikofaktoren, welche die stärkste Assoziation mit der Krankenhausmortalität zeigten, wurden in multivariaten logistischen Regressionsmodellen weiter untersucht:

Korrelation der Parameter untereinander

Um die Faktoren auf Multikollinearität zu untersuchen wurde zunächst eine Korrelationsmatrix erstellt. Die Korrelationsmatrix der zehn für das Modell wichtigsten Risikofaktoren ist in Tabelle 14 dargestellt. Es zeigten sich häufig hochsignifikante Korrelationen zwischen den dichotomen Variablen - insbesondere durch die hohe Fallzahl bedingt. Auf Grund der vielen signifikanten Korrelationen wurde zusätzlich das Bestimmtheitsmaß, d.h. der quadrierte Korrelationskoeffizient nach Spearman (r^2) zur Beurteilung der Relevanz herangezogen. Das Bestimmtheitsmaß gibt an, wie viel Variabilität zwischen den Variablen durch die Regression erklärt werden kann. Signifikante Korrelationskoeffizienten, die ein Bestimmtheitsmaß über 0,3 erzielten (d.h. Fälle in denen die Regression mindestens 30% der Variabilität zwischen den Variablen erklären kann) wurden in Tabelle 14 grau hinterlegt. Relevante Korrelationen zeigten sich hier zwischen den Werten für Erythrozyten, Hämatokrit und Hämoglobin.

Prädiktoren für die intrahospitale Mortalität internistischer Notfallpatienten

	CRP	RDW	ERY	Hb	Hkt	Krea	Na	Alter	Leuk	K	Throm
Geschlecht männlich	↑ ***	n.s.	n.s.	↑ **	n.s.	↑ ***	n.s.	n.s.	n.s.	↑ ***	↑ ***
CRP ≥ 7,19 mg/dl	-	0,09 ↑ ***	0,04 ↓ ***	0,09 ↓ ***	0,09 ↓ ***	0,01 ↑ ***	0,09 ↓ ***	0,04 ↑ ***	0,09 ↑ ***	0,01 ↑ ***	0 ↑ ***
RDW ≥ 16,2%			0,09 ↓ ***	0,16 ↓ ***	0,09 ↓ ***	0,16 ↑ ***	0,01 ↓ ***	0,16 ↑ ***	0,01 ↑ ***	0,04 ↑ ***	0 ↑ ***
Erythrozyten ≥ 3,72 /pl				0,64 ↑ ***	0,81 ↑ ***	0 ↓ ***	0,04 ↑ ***	0,09 ↓ ***	0,01 ↓ ***	0 ↓ ***	0 ↓ ***
Hämoglobin ≥ 10,9 g/dl					0,92 ↑ ***	0,01 ↓ ***	0,04 ↑ ***	0,04 ↓ ***	0,01 ↓ ***	0 ↓ ***	0,01 ↓ ***
Hämatokrit ≥ 0,33 l/l						0,01 ↓ ***	0,04 ↑ ***	0,04 ↓ ***	0,01 ↑ ***	0 ↓ ***	0,01 ↑ ***
Kreatinin ≥ 1,47 mg/dl							0,01 ↓ ***	0,09 ↑ ***	0,01 ↑ ***	0,04 ↑ ***	0,04 ↑ ***
Natrium ≥ 132 mmol/l								0,04 ↓ ***	0,01 ↓ ***	0,01 ↓ ***	0 ↓ ***
Alter ≥ 63 Jahren									0 ↑ ***	0,04 ↑ ***	0,01 ↑ ***
Leukozyten ≥ 16,01 /nl										0 ↑ ***	0,09 n.s.
Kalium ≥ 5 mmol/l											0 ↑ ***

Tabelle 14: Zeigt die Assoziation der Prädiktoren untereinander: Die Pfeile kennzeichnen die Art des Zusammenhanges der dichotomen Variablen und die Sterne die Signifikanz des Zusammenhanges der dichotomen Variablen (***:p<0,0001; **p<0,01; n.s.: p>0,05). Bei den dargestellten Zahlen handelt es sich um den quadrierten Korrelationskoeffizienten (Spearman's r) der stetigen Variablen. Grau hinterlegt sind solche Korrelationen, die einen p-Wert unter 0,05 und ein Bestimmtheitsmaß über 30% (>0,3 für den quadrierten Korrelationskoeffizienten nach Spearman) aufweisen.

Multivariate Analyse

Logistische Regressionsanalyse aller Parameter (gesamtes Modell)

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurden Odds Ratios zunächst in einem Modell mit den wichtigsten 11 Laborparametern, welche die beste Diskriminierung in der bivariaten Analyse zeigten, geschätzt. Zusätzlich war dieses Modell für Geschlecht adjustiert (Tabelle 15).

Tabelle 15: Logistische Regression gesamtes Modell (12 Faktoren)

Risikofaktoren und Grenzwerte	β-Koeffizient	OR (Exponent (β))	95%- Konfidenzi ntervall	Chi- Quadrat	p-Wert
Intercept	-5,67			2.192	<0,0001
CRP ≥ 7,19 mg/dl	1,3056	3,69	3,00-4,53	155	<0,0001
RDW ≥ 16,2%	1,0419	2,84	2,29-3,51	92	<0,0001
Alter ≥ 63 Jahren	1,0419	2,79	2,23-3,49	81	<0,0001
Kalium ≥ 5 mmol/l	0,6799	1,97	1,52-2,56	27	<0,0001
Leukozyten ≥ 16,01 /nl	0,6684	1,95	1,51-2,52	26	<0,0001
Kreatinin ≥ 1,47 mg/dl	0,6533	1,92	1,55-2,38	35	<0,0001
Thrombozyten ≥ 122 /nl	0,6447	1,91	1,45-2,50	22	<0,0001
Natrium < 132 mmol/l	0,5338	1,71	1,35-2,15	20	<0,0001
Erythrozyten < 3,72 /pl	0,3772	1,46	1,06-2,01	5,39	0,0203
Hämoglobin < 10,9 g/dl	0,2845	1,33	0,87-2,02	1,77	0,1832
Gender	-0,0072	0,99	0,82-1,20	0,01	0,9405
Hämatokrit < 0,33 l/l	-0,1956	0,82	0,52-1,29	0,72	0,3958

Tabelle 15 stellt die Ergebnisse der Regressionsanalyse aller Prädiktoren der intrahospitalen Mortalität in einem logistischen Regressionsmodell dar. In dem Modell wurden insgesamt 26.208 Beobachtungen verwertet (siehe auch Methodik: Analyse fehlender Werte). Der AIC-Wert als Modellanpassungskriterium war 3.952.

Die geschätzten Odds Ratios unterschieden sich von den rohen Effektmaßen und lagen - wie erwartet auf Grund der Korrelation der Faktoren untereinander und der gegenseitigen Adjustierung der Effekte – deutlich darunter.

Logistische Regressionsanalyse ausgewählter Prädiktoren (endgültiges Modell)

In der multivariaten Analyse der Prädiktoren wurden anhand verschiedener automatisierter Selektionsverfahren identische Modelle mit 9 Prädiktoren identifiziert (siehe auch Methodik: Analyse der Risikofaktoren). Es wurden insgesamt 26.235 Beobachtungen in diesem Modell analysiert und der AIC-Wert lag mit 3.966 nur geringfügig höher im Vergleich zum gesamten Modell.

Tabelle 16 zeigt die Effektschätzung für alle Risikofaktoren im endgültigen Modell.

Tabelle 15: Logistische Regression endgültiges Modell (9 Faktoren)

Risikofaktoren und Grenzwerte	β -Koeffizient	OR (Exponent (β))	95%- Konfidenz- intervall	Chi- Quadrat	p-Wert
Intercept	-5,6695			2.611	<0,0001
CRP $\geq 7,19$ mg/dl	1,3069	3,70	3,01-4,53	157	<0,0001
RDW $\geq 16,2\%$	1,0691	2,91	2,37-3,58	105	<0,0001
Alter ≥ 63 Jahren	1,0358	2,82	2,25-3,52	82	<0,0001
Kalium ≥ 5 mmol/l	0,6740	1,96	1,52-2,54	26	<0,0001
Leukozyten $\geq 16,01$ /nl	0,6694	1,95	1,51-2,53	26	<0,0001
Kreatinin $\geq 1,47$ mg/dl	0,6580	1,93	1,56-2,39	36	<0,0001
Thrombozyten ≥ 122 /nl	0,6421	1,90	1,45-2,49	22	<0,0001
Natrium < 132 mmol/l	0,5161	1,68	1,33-2,11	19	<0,0001
Erythrozyten $< 3,72$ /pl	0,4443	1,56	1,23-1,94	16	0,0002

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse ausgewählter Prädiktoren. Endpunkt ist die intrahospitale Mortalität.

Das durch automatische Strategien erzielte Modell wurde anschließend weiter auf Konsistenz geprüft in dem jeder Faktor des Modells einzeln entfernt und die Veränderungen der Effektmaße anhand der erstellten Korrelationsmatrix logisch beurteilt wurden. Die Veränderungen waren bis auf eine Ausnahme konsistent: Bei positiver Korrelation zweier Faktoren verstärkt sich das Effektmaß des einen Faktors bei Entfernen des anderen Faktors. Bei negativer Korrelation der Faktoren verringert sich das Effektmaß. Anhand der Korrelationsmatrix konnte folgende Veränderung nicht logisch nachvollzogen werden:

Bei Entfernen des Faktors CRP, sinkt das Effektmaß für Kalium (von 1,97 auf 1,84). Auf Grund der positiven Korrelation zwischen beiden Faktoren wäre jedoch ein Anstieg des Effektmaßes zu erwarten gewesen. Da dies zu keiner signifikanten Veränderungen führte und die geschätzten Effektmaße sich nur minimal voneinander unterschieden, wurden weiterhin alle Faktoren berücksichtigt.

Um auszuschließen, dass Faktoren, welche in der bivariaten Analyse nicht stark mit der Mortalität assoziiert waren, in diesem endgültigen Modell einen Einfluss auf die Prädiktion der Mortalität haben, wurde in einem weiteren Schritt jeder einzelne dieser Faktoren noch einmal in das endgültige Modell integriert. Die Schätzwerte der Odds Ratios wurden durch die Hinzunahme weiteren Faktor maximal um 3% verändert; keine weiteren relevanten Faktoren konnten daher identifiziert werden.

Der AIC-Wert, sowie die Fläche unter der ROC-Kurve für das Modell, wurden um maximal 0,12% verändert. Keiner dieser Faktoren wurde auf Grund dieser Ergebnisse weiter berücksichtigt.

Die stärksten Prädiktoren für die Krankenhausmortalität in diesem Modell waren ein CRP-Wert von über 7,19 mg/dl und eine Erythrozytenverteilungsbreite (RDW) von über 16,2%. Bei einem Alter von über 63 Jahren ergab sich eine Odds Ratio von 2,79 (95%-Konfidenzintervall 2,23-3,49).

Kombinierte ROC-Kurve der Prädiktoren im endgültigen Modell

Eine kombinierte ROC-Kurve wurde für alle Faktoren im endgültigen Modell erstellt. Diese zeigt eine Fläche unter der Kurve von 0,863 (95%-Konfidenzintervall: 0,848-0,877; Abbildung 7). Die Fläche unter der ROC-Kurve für ein Modell mit den identischen aber stetigen bzw. diskreten Risikofaktoren (im Gegensatz zum bereits beschriebenen Modell in dem zur Verbesserung der Interpretation dichotomisierte Variablen benutzt wurden) betrug 0,870 (95%-Konfidenzintervall: 0,857-0,883). Die Fläche unter der ROC-Kurve für die Prädiktoren der logistischen Regression war also für das Modell mit dichotomisierten Variablen praktisch identisch zu dem Modell mit stetigen bzw. diskreten Faktoren.

Abbildung 7: kombinierte ROC-Kurve für Prädiktoren im endgültigen Modell

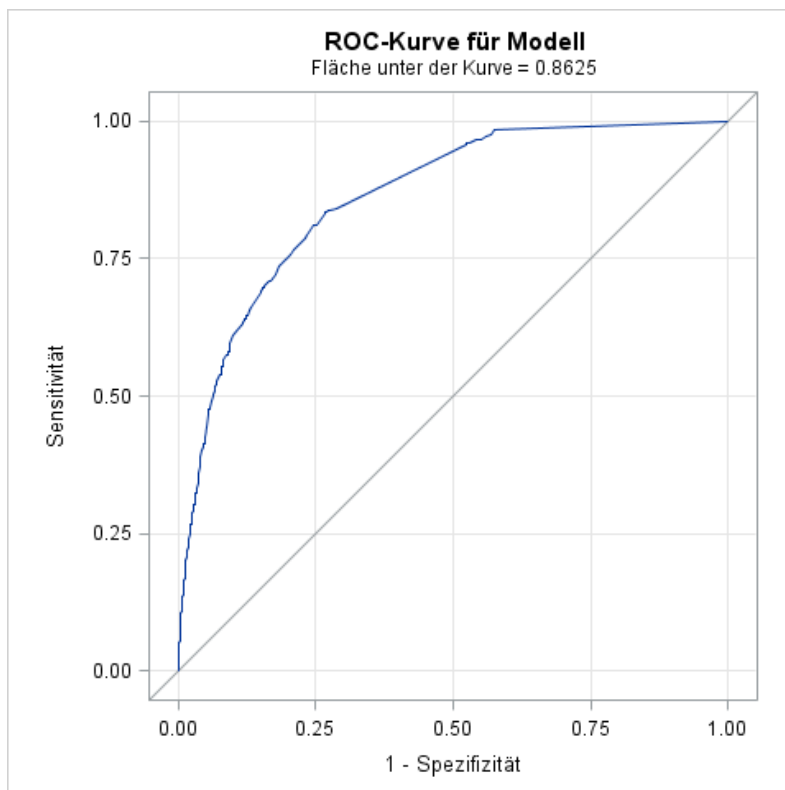


Abbildung 7 zeigt die ROC-Kurve für die Prädiktoren des endgültigen Modelles bei Berechnung anhand der dichotomisierten Variablen.

Stratifizierte multivariate Analyse der Prädiktoren nach Alter und Geschlecht

In dem nach Geschlecht stratifizierten Modell wurden für 16.744 Männer 13.009 Beobachtungen analysiert (AIC=2.017), für insgesamt 17.582 Frauen wurden 13.221 Beobachtungen analysiert (AIC=1.959; Tabelle 17). Für die altersstratifizierte Analyse wurde ein Grenzwert von 65 Jahren verwendet. Von 14.101 Personen in der höheren Alterskategorie, wurden 11.721 modelliert (AIC-Wert=2.994). Von 20.190 Patienten unter 65 Jahren wurden 14.514 Beobachtungen analysiert (AIC=941).

Tabelle 17: Logistische Regression stratifiziert nach Geschlecht und Alter

Risikofaktoren und Grenzwerte	RR roh (95%-KI)	OR adj. (95%-KI)	Männer n=13.009 OR adj.	Frauen n=13.221 OR adj.	Alter <65 n=14.512 OR adj.	Alter ≥ 65 n=11.721 OR adj.
Alter	4,5	2,82	2,6	3,0		
≥ 63 Jahren	3,7-5,3	2,2-3,5	1,9-3,6	2,2-4,2		
CRP	7,6	3,70	1,4	3,4	7,1	3,0
≥ 7,19 mg/dl	6,4-8,9	3,0-4,5	1,1-1,7	2,5-4,6	4,5-10,9	2,4-3,8
RDW	6,9	2,91	3,5	2,4	4,7	2,5
≥ 16,2%	5,9-8,1	2,3-3,5	2,6-4,6	1,8-3,3	3,0-7,4	2,0-3,1
Kalium	4,9	1,96	1,7	2,3	3,4	1,7
≥ 5 mmol/l	4,0-6,0	1,5-2,5	1,2-2,5	1,6-3,4	1,9-6,2	1,3-2,3
Leukozyten	4,8	1,95	1,8	2,1	1,7	2,1
≥ 16,01 /nl	4,0-5,9	1,5-2,5	1,3-2,6	1,4-3,0	1,0-3,0	1,6-2,8
Kreatinin	5,5	1,93	2,3	1,5	1,9	1,9
≥ 1,47 mg/dl	4,7-6,5	1,6-2,4	1,8-3,1	1,1-2,1	1,1-3,1	1,5-2,4
Thrombozyten	4,6	1,90	1,7	2,3	2,8	1,5
≥ 122 /nl	3,8-5,6	1,45- 2,49	1,2-2,5	1,5-3,4	1,7-4,7	1,1-2,1
Natrium	4	1,68	1,8	1,6	1,7	1,6
< 132 mmol/l	3,4-4,9	1,3-2,1	1,3-2,5	1,1-2,2	1,1-2,8	1,2-2,0
Erythrozyten	5,9	1,56	1,5	1,7	1,8	1,5
< 3,72 /pl	5,0-6,9	1,2-1,9	1,1-2,0	1,2-2,3	1,1-2,9	1,2-1,9

Tabelle 17: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression, stratifiziert nach Geschlecht und nach Alter.

Stratifizierte multivariate Analyse der Risikofaktoren nach Leitsymptom

Die größte Gruppe der internistischen Notfallpatienten (n=22.661) stellte sich ohne Leitsymptom vor (66%), 16.691 dieser Patienten wurden im Modell analysiert (AIC=2.648; Tabelle 18). Von 3.824 Bauchschmerzpatienten wurden 3.186 Fälle für die Analyse verwendet (AIC=359). In der Subgruppe der Luftnotpatienten wurden von 2.529 Patienten 2.113 Beobachtungen analysiert (AIC=739). Eine multivariate Regressionsanalyse in den Leitsymptomgruppen Brustschmerz und Kopfschmerz war auf Grund der geringen Anzahl der verstorbenen Patienten in diesen Subgruppen nicht möglich [53].

Tabelle 18: Logistische Regression stratifiziert nach Leitsymptom

Risikofaktoren und Grenzwerte	RR roh (95%-KI)	OR adj. (95%-KI)	Kein LS n=16.691 OR adj.	Bauch- schmerz n=3.186 OR adj.	Luftnot n=2.113 OR adj.
Alter	4,5	2,82	2,8	3,2	1,7
≥ 63 Jahren	3,7-5,3	2,2-3,5	2,1-3,7	1,6-6,3	1,0-2,8
CRP	7,6	3,70	3,4	5,5	3,4
≥ 7,19 mg/dl	6,4-8,9	3,0-4,5	2,6-4,3	2,8-10,8	2,2-5,3
RDW	6,9	2,91	2,6	6,5	2,3
≥ 16,2%	5,9-8,1	2,3-3,5	2,0-3,3	3,2-13,0	1,5-3,6
Kalium	4,9	1,96	1,6	5,4	2,0
≥ 5 mmol/l	4,0-6,0	1,5-2,5	1,2-2,3	2,3-13,0	1,2-3,4
Leukozyten	4,8	1,95	2,3	1,9	1,3
≥ 16,01 /nl	4,0-5,9	1,5-2,5	1,7-3,1	0,9-4,3	0,7-2,3
Kreatinin	5,5	1,93	2,0	1,3	1,8
≥ 1,47 mg/dl	4,7-6,5	1,6-2,4	1,5-2,5	0,6-2,9	1,2-2,9
Thrombozyten	4,6	1,90	1,9	1,6	2,4
≥ 122 /nl	3,8-5,6	1,45-2,49	1,4-2,6	0,6-4,4	1,2-4,8
Natrium	4	1,68	1,7	0,8	1,7
< 132 mmol/l	3,4-4,9	1,3-2,1	1,3-2,3	0,3-2,1	1,0-2,8
Erythrozyten	5,9	1,56	1,7	1,5	1,1
< 3,72 /pl	5,0-6,9	1,2-1,9	1,3-2,2	0,7-3,3	0,7-1,8

Tabelle 18: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression, stratifiziert nach Leitsymptom.

Berechnung des absoluten Risikos

Anhand der β -Koeffizienten wurden für die Faktoren im endgültigen Modell absolute Effektmaße berechnet, um die klinische Interpretation der Werte zu erleichtern (Tabelle 19). Der Intercept ist als das Basisrisiko dieser spezifischen Patientenpopulation zu interpretieren. Das Basisrisiko ist das Risiko intrahospital zu Versterben bei Abwesenheit aller anderen Risikofaktoren im Modell.

Tabelle 19: Absolutes Risiko für die intrahospitale Mortalität

	β -Koeffizient	Abs. Risiko
Intercept (Basisrisiko)	-5,2629	0,5%
Alter \geq 63 Jahren	1,0358	1,46%
CRP \geq 7,19 mg/dl	1,3069	1,91%
RDW \geq 16,2%	1,0691	1,51%
Kalium \geq 5 mmol/l	0,6740	1,02%
Leukozyten \geq 16,01/nl	0,6694	1,01%
Kreatinin \geq 1,47 mg/dl	0,6580	1,00%
Thrombozyten \geq 122 /nl	0,6421	0,89%
Natrium $<$ 132 mmol/l	0,5161	0,87%
Erythrozyten $<$ 3,72 /pl	0,4443	0,81%

Tabelle 19: Intrahospitale Mortalität bei Vorliegen einzelner Faktoren des endgültigen Modelles.

Berechnung des absoluten Risikos (reduziertes 3-Marker-Modell)

Anhand der β -Koeffizienten der drei stärksten Prädiktoren (CRP, RDW und Alter) wurde das absolute Mortalitätsrisiko kombiniert berechnet. Bei Kombination der Faktoren ergab ein Mortalitätsrisiko 35,8% bei Vorhandensein aller drei Faktoren. Bei Vorhandensein der Faktoren CRP und RDW bei Patienten unter 63 Jahren war das absolute Mortalitätsrisiko 12,5%.

CART-Analyse: 3-Faktoren-Modell (Alter, CRP, RDW)

In einer CART-Analyse (Classification and regression trees) wurden alle Faktoren, welche bivariat mit dem Endpunkt assoziiert waren modelliert (17 Faktoren, Tabellen 12 und 13). Es ergab sich in Abbildung 8 A und B dargestellter Klassifikationsbaum (siehe nächste Seite). Die Ergebnisse wichen nur geringfügig von den durch vorangegangene Analysen identifizierten Grenzwerten und Parametern ab. Es konnten Risikogruppen zwischen 0,6% und 19% gebildet werden. Der Kaliumwert, welcher als ein weiterer relevanter Prädiktor anhand der CART-Analyse identifiziert wurde (Grenzwert 4,6), führte zu keiner Veränderung in der Signifikanz des Gesamtmodelles, so dass ein Modell unter Verwendung der drei auch in der logistischen Regression identifizierten stärksten Faktoren favorisiert wurde: CRP, RDW und Alter.

Abbildung 8: Classification and Regression Tree

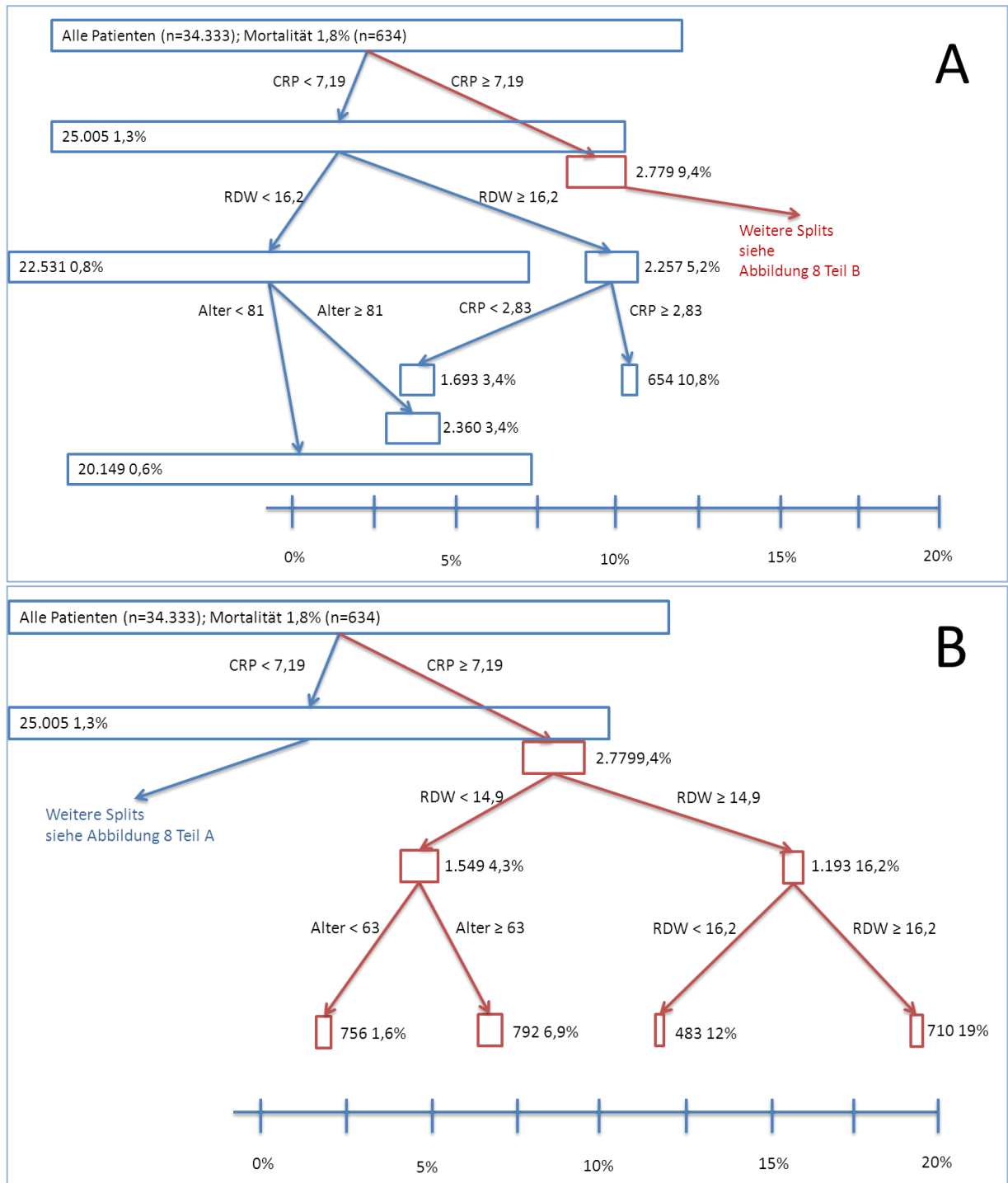


Abbildung 8: Ergebnis der CART-Analyse: Abbildung A zeigt das Ergebnis der CART-Analyse für Patienten mit einem initialen CRP-Wert von unter 7,19 mg/dl. Abbildung B zeigt das Ergebnis der CART-Analyse für Patienten mit einem initialen CRP-Wert von über 7,19 mg/dl.

Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, Prädiktoren für die intrahospitale Mortalität unselektierter, internistischer Notfallpatienten zu identifizieren, sowie eine Deskription intrahospital verstorbenen Patienten hinsichtlich klinischer Charakteristika im Vergleich zu lebend entlassenen Patienten.

Klinische Relevanz der Risikostratifizierung internistischer Notfallpatienten?

Die steigenden Patientenzahlen in Krankenhäusern sowie in Notaufnahmen bei zeitgleicher Verknappung der Ressourcen führen zu Situationen des Overcrowding in der Notaufnahme. Dies ist assoziiert mit einer verzögerten Behandlung der Patienten und einem schlechteren Outcome. Lösungsstrategien sind der Einsatz von Triageverfahren, sowie detaillierter Standardprozessanweisungen. Triageverfahren basieren jedoch weitestgehend auf der Symptomatik sowie der klinischen Vorgeschichte der Patienten und sind damit in ihrer Aussagekraft limitiert. Die Risikostratifizierung anhand der Befunde der ersten körperlichen Untersuchungen bei Aufnahme könnte dazu beitragen, die Ressourcenallokation in der Notfallmedizin effizienter steuern zu können und die Entscheidung für eine priorisierte Behandlung von Patienten mit einem erhöhten Risiko zu erleichtern. Bisher wurden Prädiktoren für die intrahospitale Mortalität meist an sehr spezifischen Subgruppen internistischer Notfallpatienten untersucht. Dabei handelt es sich zumeist um Patienten mit einer bestimmten Diagnose oder einem bestimmten Leitsymptom. Es gibt wenige Studien, welche Prädiktoren der intrahospitalen Mortalität unselektierter internistischer Notfallpatienten untersuchten.

Laborparameter als Prädiktoren der intrahospitalen Mortalität unselektierter internistischer Notfallpatienten

Die dieser Arbeit zugrundeliegende Hypothese ist, dass Laborparameter krankheitsbedingte, pathophysiologische Veränderungen, sowie den Schweregrad dieser Veränderungen, reflektieren und so für die Risikostratifizierung von Notfallpatienten geeignet sein könnten. Die Überlegenheit von Laborparametern zur Prädiktion der Mortalität gegenüber anderen klinischen Parametern konnte bereits 1997 und 1998 von Pine et al. für Patienten mit spezifischen Diagnosen gezeigt werden [54, 55].

Vorteile bei der Verwendung von Laborparametern zur frühen Risikostratifizierung sind, dass diese schnell nach Aufnahme verfügbar sind und mit hoher Präzision gemessen werden können. Die in dieser Arbeit identifizierten Parameter werden zudem bereits routinemäßig bestimmt, so dass die Kosteneffizienz der Risikostratifizierung gewährleistet wäre. Des Weiteren sind diese Parameter im Gegensatz zu anamnestisch erhobenen Daten wie Vorerkrankungen, Risikofaktoren oder familiärer Prädisposition, sowie Vitalparametern und Begleiterkrankungen, immer valide messbar und schnell nach Aufnahme elektronisch verfügbar.

Diskussion der deskriptiven Ergebnisse

Demographische Charakteristika der Patientenpopulation

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten von 34.333 internistischen Notfallpatienten ausgewertet. 51,2% der Patienten waren weiblichen Geschlechts, 61,4% waren unter 65 Jahren alt. Diese Verteilung von Alter und Geschlecht entspricht einem üblichen Kollektiv internistischer Notfallpatienten [27, 33]. Das Alter der Patienten liegt etwas über dem Altersmittelwert für Gesamtberlin im Jahr 2010 (42,8 Jahre)[56]. Dies ist darauf zurückzuführen, dass vermehrt ältere Patienten der Notfallversorgung bedürfen. Die Geschlechterverteilung ist der Berliner Gesamtbevölkerung entsprechend (51% Frauen) [56]. Der Anteil an Patienten ohne deutsche Staatsbürgerschaft war in der vorliegenden Studie 16,1%. Der Anteil ausländischer Bevölkerung lag im Jahr 2010 in Gesamtberlin mit 13,5% geringfügig darunter. Eine mögliche Erklärung ist, dass das Einzugsgebiet des Charité Campus Virchow Klinikum einen sehr hohen Ausländeranteil aufweist (26,9%) [56]. Das Weiteren wird vermutet, dass ausländische Mitbürger keinen gleichberechtigten Zugang zu ambulanten Gesundheitsleistungen haben. Laut einem Bericht des *European network against racism* ist die Information bezüglich des Anspruches an Gesundheitsleistungen häufig unzureichend, so dass ausländische Patienten sich „häufiger als der Durchschnitt von Patienten in Notaufnahmen behandeln“ lassen, „weil sie präventive medizinische Versorgung weniger nutzen“ [57].

66% der Patienten stellten sich ohne ein im Rahmen dieser Studie erfasstes Leitsymptom vor. In der „Basel non-specific complaint study“ waren es 13,5% der internistischen Notfallpatienten, welche sich ohne ein Leitsymptom vorstellten [29]. In dieser Studie wurden Patienten, mit einer niedrigen Triagekategorie ausgeschlossen. Insbesondere Patienten ohne spezifisches Leitsymptom werden jedoch in der Regel niedriger triagiert [58]. Des Weiteren, wurden spezifische Leitsymptome in diesem Kollektiv anders definiert. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie wurden auch die Symptome „Synkope“, „Übelkeit und Erbrechen“ und „Schlaganfall-ähnliche Symptome“ als Leitsymptome definiert. Es fehlte das Leitsymptom „Kopfschmerz“, welches in dieser Studie explizit erhoben wurde. Dies sind mögliche Erklärungen für die hohe Differenz der Häufigkeiten in beiden Studien. In einem Kollektiv älterer Patienten (> 75 Jahre) konnten Vanpee et al. zeigen, dass 21,5% kein spezifisches Leitsymptom aufwiesen [59]. In dieser Studie wurden ebenfalls „Synkope“ und „Schlaganfall“ als separate Leitsymptome erfasst. Die genannten Ergebnisse implizieren, dass ein großer Anteil internistischer Notfallpatienten auf Basis Leitsymptom-basierter Behandlungspfade keinem bestimmten Behandlungsprozess zugeordnet werden können. Rutschmann et al. zeigten, dass ältere Patienten mit unspezifischen Leitsymptomen anhand der Triage nicht ihrem Risiko entsprechend eingestuft werden konnten, sondern niedriger triagiert wurden [58]. Diese Ergebnisse belegen zusätzlich den Nutzen von, die initiale Triage ergänzenden, Verfahren zur Risikostratifizierung, insbesondere für Patienten ohne spezifisches Leitsymptom.

Intrahospitale Mortalität und Intensivaufenthalte

Der primäre Endpunkt der vorliegenden Studie war die intrahospitale Mortalität der Patienten. Insgesamt verstarben 1,8% der Patienten während ihres initialen Krankenhausaufenthaltes. Dies ist eine vergleichsweise geringe Mortalität. In Studien an vergleichbaren Patientenkollektiven wurde die Häufigkeit des intrahospitalen Versterbens der Patienten auf 4,7 – 6,1% geschätzt [27, 30, 34, 35]. In einer dieser Studien wurden ausschließlich stationär aufgenommene Patienten ausgewertet [35], in einer anderen Studie wurden auch chirurgische Notfallpatienten eingeschlossen [30], in zwei weiteren Studien ist nicht eindeutig, ob es sich ausschließlich um Patienten einer „Acute medical assessment unit“ handelt, oder ob tatsächlich alle unselektierten, internistischen

Notfallpatienten eingeschlossen wurden [27, 34]. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden sowohl im späteren Verlauf stationär aufgenommene, wie ambulant aus der Notaufnahme entlassene Patienten ausgewertet. Dieser Ansatz wurde gewählt, da der weitere Krankenhausverlauf der Patienten bei Aufnahme nicht als bekannt vorausgesetzt werden kann. Die genannten Auswahlkriterien der vergleichbaren Studien beinhalten bereits eine Risikoselektion, welche eine mögliche Erklärung für die höhere Mortalität internistischer Notfallpatienten in diesen Untersuchungen ist. Die Mortalität stationär aufgenommener Patienten in der vorliegenden Studie war mit 4,7% vergleichbar zu den Ergebnissen der genannten Untersuchungen [49].

Ältere Patienten hatten, wie erwartet, eine deutlich höhere Mortalität als jüngere Patienten. Dies ist darauf zurückzuführen, dass ältere Personen unabhängig von der zugrunde liegende Ursache ein höheres Mortalitätsrisiko haben. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Mortalität zwischen Männern und Frauen beobachtet werden. Dies ist bei fehlender Altersstandardisierung ebenfalls erwartungsgemäß.

Die Mortalität von Patienten, welche das Leitsymptom „Luftnot“ hatten war mit 5,5% erhöht gegenüber der Gesamtpopulation sowie anderen Leitsymptomgruppen. Patienten mit Luftnot gehören einem bestimmten Risikokollektiv internistischer Notfallpatienten an, wodurch sich die erhöhte Mortalität diese Patienten erklären lässt: Luftnot ist ein Symptom, welches mit akuten, schwerwiegenden Erkrankungen wie Lungenembolie, akuter Herzinsuffizienz und Pneumonie, sowie mit einer erhöhten Anzahl an Komorbiditäten assoziiert ist [60-62].

Beim Vergleich der Intensität der intensivmedizinischen Versorgung (Aufenthalt auf der Intensivstation) in den jeweiligen Subgruppen, wurden Männer und jüngere Patienten gemessen an ihrer Mortalität häufiger auf der Intensivstation versorgt als das Gesamtkollektiv der Patienten. Eine intensivmedizinische Versorgung ist indiziert, bei schwerwiegenden Entgleisungen lebenswichtiger Funktionen in Akutsituationen zur Stabilisierung der Patienten. Die signifikant häufigere intensivmedizinische Betreuung jüngerer Patienten lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass bei jüngeren Patienten vorwiegend lediglich eine schwerwiegende, zugrundeliegende Erkrankung zu einem stationären Aufenthalt führt.

Diese Erkrankungen machen gegebenenfalls eine intensivmedizinische Versorgung notwendiger. Chronische, schwerwiegende Erkrankungen vorwiegend älterer Patienten stellen somit nicht notwendigerweise eine Indikation für einen Aufenthalt auf der Intensivstation dar, obwohl diese ebenfalls lebensbedrohlich sein können. Diese Hypothese müsste anhand der Diagnosen der Patienten überprüft werden.

Bei einem dementsprechenden Vergleich in den jeweiligen Leitsymptomgruppen waren Brustschmerzpatienten deutlich häufiger intensivmedizinisch versorgt als Patienten mit einem anderen Leitsymptom bei wesentlich geringerer Mortalität. Dies ist höchstwahrscheinlich bedingt durch hoch-standardisierte Behandlungsprozesse bei Patienten mit akutem Brustschmerz, sowie der häufig mit diesem Leitsymptom assoziierten Diagnose „Akuter Myokardinfarkt“. Der intensivstationäre Aufenthalt ist für jeden Patienten mit Myokardinfarkt nach erfolgter Koronarangiographie mit perkutaner Koronarintervention vorgesehen. Diese Ergebnisse geben Anlass zu der Spekulation, dass ähnlich standardisierte Behandlungsprozesse für Patienten mit anderen Leitsymptomen eventuell geeignet sein könnten, auch für diese Patienten den Krankenhausverlauf günstig zu beeinflussen.

Klinische Charakteristika im Vergleich: Verstorbene und lebend entlassene Patienten

Unterschiede hinsichtlich demographischer Daten der Patienten wurden bereits diskutiert. Hinsichtlich der klinischen Charakteristika verstorbener und lebend entlassener Patienten ist hervorzuheben, dass der Großteil der Patienten gesetzlich versichert war, dies entspricht dem Anteil gesetzlich Versicherter in Gesamtdeutschland 2011 (88,2%) [63]. Der Anteil Privatversicherter war höher in verstorbenen als in lebend entlassenen Patienten, wohingegen der Anteil von Patienten ohne deutsche Versicherung niedriger war in Verstorbenen. Die Ursachen für diese Verteilung sind nicht nachvollziehbar, in der wenigen Literatur findet sich eher eine umgekehrte Verteilung [64, 65]. Auf Grund der geringen Anzahl von Verstorbenen Patienten mit genanntem Versicherungsstatus können die berichteten Befunde auch zufallsbedingt sein. Um diese Ergebnisse detaillierter zu analysieren müssten diese Patienten hinsichtlich Ihrer klinischen Charakteristika und Diagnosen charakterisiert, sowie eine Altersstandardisierung vorgenommen werden.

Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (Zeitraum Aufnahme bis Entlassung) war länger bei Patienten, welche im Krankenhaus verstarben und auch ein Aufenthalt auf der Intensivstation war deutlich häufiger. Dies reflektiert die intensivere Versorgung dieser Patienten, welche vermutlich auf den Schweregrad, die Komplexität und den schlechten Verlauf der Erkrankung zurückzuführen ist.

Der Vergleich der Vitalparameter zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten zeigt, dass ein niedrigerer Body-Mass-index (BMI) mit der intrahospitalen Mortalität assoziiert war. Nach Pan et al. ist der Zusammenhang zwischen BMI und Mortalität U-förmig, so dass auch niedrige Werte mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind [66]. Die Veränderungen der übrigen Vitalparameter waren erwartungsgemäß. Der hochsignifikante Unterschied zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten ist im Fall der Vitalparameter eher auf die hohe Fallzahl als auf einen tatsächlichen Unterschied zurückzuführen. Dies wird deutlich, wenn man den eigentlichen Unterschied zwischen verstorbenen und lebend entlassenen Patienten in Hinblick auf die klinische Relevanz betrachtet. Hier zeigt sich ein hoher Anteil an übereinstimmenden Werten (Überlappungsbereich) bei Betrachtung der Interquartilsabstände. Ebenso wie bei der Interpretation der Vitalparameter ist auch bei Betrachtung der Laborparameter die auftretende statistische Signifikanz nicht unbedingt als Indikator für einen bedeutsamen Unterschied zwischen verstorbenen und lebend entlassenen Patienten zu interpretieren. Beachtenswert ist der hohe Anteil fehlender Laborparameter, dies ist dadurch bedingt, dass diese Werte nicht routinemäßig bei jedem Patienten bestimmt wurden. Auf Grund dieser Tatsache mussten einige Laborparameter, deren Werte möglicherweise als Prädiktoren der intrahospitalen Mortalität relevant gewesen wären, von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Die Grenze dafür wurde bei 7.000 fehlenden Werten insgesamt (überlebende und verstorbene) gesetzt, dies entspricht circa 20% der Gesamtpopulation. Diese Grenze erwies sich anhand der Daten als sinnvoll, da der Anteil fehlender Werte für viele Laborparameter zwischen circa 11% und 17% lag. Bei der Verwendung weiterer Laborparameter hätte der Anteil fehlender Werte 30% überschritten.

Beim Vergleich der häufigsten zehn Diagnosen von verstorbenen und lebend entlassenen Patienten zeigte sich, dass es große Übereinstimmungen zwischen beiden Gruppen gab. In beiden Gruppen dominierten, die auch in der Gesamtbevölkerung sehr häufigen, kardiovaskulären Erkrankungen wie Schlaganfall, Myokardinfarkt und Hypertonie. Insbesondere bei verstorbenen Patienten häufiger waren Infektionskrankheiten wie Sepsis und Pneumonie, sowie onkologische Erkrankungen. Diese Diagnosen sind weitestgehend auch die in der Todesursachenstatistik für Deutschland genannten häufigsten Todesursachen [67].

Prädiktoren der Mortalität

Bivariate Analyse

Zur Identifikation von Prädiktoren für die intrahospitale Mortalität wurde zunächst der bivariate Zusammenhang der möglichen Prädiktoren mit dem Endpunkt anhand von Kreuztabellen und ROC-Kurven analysiert. Es wurden diejenigen Faktoren, welche am stärksten mit dem Endpunkt assoziiert waren in der logistischen Regression, sowie in der CART-Analyse weiter analysiert. Bei diesen Analysen wurden auf Grund der geringen bivariaten Assoziation mit dem Endpunkt die Leitsymptome als Prädiktoren nicht weiter berücksichtigt. In der weiteren Analyse wurde das Ergebnis anhand des Leitsymptoms stratifiziert um Unterschiede in den Effektmaßen aufdecken zu können. Die Eingrenzung der Faktoren für die weiteren Analysen erfolgte vor allem unter dem Gesichtspunkte der klinischen Anwendbarkeit, sowie der Reliabilität, des endgültigen Modelles.

Logistische Regressionsanalyse

Für die logistische Regressionsanalyse wurden 3 Faktoren auf Grund von fehlender Relevanz (Geschlecht) und Multikollinearität (Hämoglobin und Hämatokrit) von der Analyse ausgeschlossen. Es wurden im endgültigen Regressionsmodell, 9 Faktoren als unabhängige Variablen berücksichtigt. Die geschätzten, adjustierten Odds Ratios lagen zwischen 3,70 für CRP und 1,56 für Erythrozyten. Diese adjustierten Odds Ratios für einzelne Prädiktoren lassen sich unzureichend mit anderen Studien vergleichen, da in den verschiedenen Studien jeweils unterschiedliche Prädiktionsmodelle verwendet wurden.

Somit ist die Adjustierung nicht vergleichbar zum vorliegenden Modell, wenn auch teilweise die gleichen Prädiktoren untersucht wurden.

Der Vergleich zu anderen Modellen ist anhand der vergleichenden Betrachtung der Fläche unter der ROC-Kurve möglich, so dass diese den Schwerpunkt der Diskussion darstellt.

Vergleich zu anderen Prädiktionsmodellen unselektierter internistischer

Notaufnahmepatienten: Fläche unter der ROC-Kurve

Insgesamt gibt es wenig Studien, welche die Prädiktion der intrahospitalen Mortalität in einer Patientengruppe von unselektierten Notfallpatienten beforscht haben. In einem Review von Challen und Goodacre (2012) zu prognostischen Scores für nicht-chirurgischen Notfallpatienten konnte gezeigt werden, dass lediglich vier Studien tatsächlich unselektierte Notfallpatienten untersuchten [19, 32, 33, 37, 68]. In einer weiteren Studie wurden internistische Notfallpatienten ab einem Alter von 65 Jahren hinsichtlich ihrer 1-Jahres-Mortalität untersucht [69]. Zwei der in diesen Studien untersuchten Scores (RAPS, REMS) wurden vom APACHE II-Score abgeleitet. Der APACHE II-Score war zur Prädiktion einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes von kritisch-erkrankten Patienten nach Aufnahme auf die Intensivstation entwickelt worden. Der RAPS beinhaltet vorwiegend Vitalparameter sowie den Glasgow Coma Scale (GCS). In einer Studie von Olsson et al. (2003) wurde der RAPS zum REMS weiterentwickelt und mit dem APACHE-II Score (12 Labor- und Vitalparameter, Alter und medizinische Vorgeschichte) verglichen [32]. Die AUCs für unselektierte Notfallpatienten waren 0,884 für den REMS und 0,891 für den APACHE II-Score. Ein Jahr später verglichen Olsson et al. den neu entwickelten REMS mit dem RAPS an einem größeren Patientenkollektiv und konnte eine deutliche Überlegenheit des REMS zeigen (AUC für RAPS=0,652; AUC für REMS=0,852) [33]. Goodacre et al. entwickelten 2006 ein Modell aus Alter, Sauerstoffsättigung im Blut und dem Glasgow Coma Scale mit einer AUC von 0,80. Dieser war dem REMS (AUC=0,74) sowie dem RAPS (AUC=0,64) in einer Population von 5.582 Patienten überlegen [37]. Es handelte sich in dieser Studie jedoch um eine Subgruppe internistischer Notfallpatienten, welche mit dem Rettungswagen in die Notaufnahme transportiert wurden. Es ist davon auszugehen, dass diese Patienten ein höheres Risiko haben intrahospital zu versterben als eine unselektierte

Patientenpopulation. In den genannten Studien wurden vornehmlich Vitalparameter als mögliche Prädiktoren der intrahospitalen Mortalität untersucht.

Weitere Studien zeigten jedoch, dass in multivariaten Regressionsverfahren Laborparameter den in den genannten Scores verwendeten Vitalparametern überlegen waren, beziehungsweise die Prädiktion des Modelles verbessern konnten [31, 54, 55, 70]. So entwickelten Hucker et al. 2005 einen Score, welcher Alter, Herzfrequenz, Phosphat und Albumin enthielt an 2.221 internistischen und chirurgischen Notfallpatienten und berechneten eine AUC von 0,82 [31]. Prytherch et al. entwickelten 2005 einen Score aus Geschlecht, Einweisungsmodus, Alter, Harnstoff, Natrium, Kalium, Hämoglobin, Leukozyten und Kreatinin, welcher in 3 Validierungsdatensätzen AUCs zwischen 0,757 und 0,779 zeigte [18]. Eine AUC von 0,887 konnten Froom et al. an 10.308 stationär aufgenommenen Notfallpatienten mit einem Score von acht Laborparametern sowie dem Alter der Patienten erzielen [35]. Silke et al. erreichten eine AUC von 0,93 an 10.712 internistischen Notfallpatienten unter Verwendung eines Scores aus Alter, Herzfrequenz, mittlerem arteriellem Blutdruck, Atemfrequenz, Temperatur, Harnstoff, Kalium, Hämatokrit und Leukozyten [34]. Diese außergewöhnlich hohe AUC wurde anhand einer Modellierung mit fractional polynomials, sowie eines sehr kurzfristigen Endpunktes erreicht. In dieser Studie wurde die 5-Tages-Mortalität modelliert, dies war der optimierte Zeitpunkt für das entwickelte Modell. Bei Modellierung der 7-Tages-Mortalität zeigte sich bereits eine niedrigere Fläche unter der ROC-Kurve von 0,91. Von Asadollahi et al. wurde eine Fall-Kontroll-Studie an 550 Fällen und 1.100 Kontrollen durchgeführt und anhand der ermittelten Daten ein Score aus Alter, Harnstoff, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Natrium und Glukose entwickelt [30]. In einem Modell mit 23 Variablen konnte an 4.828 Patienten eine AUC von 0,861 gezeigt werden, diese war in dem genannten Modell mit sieben Variablen 0,848. Unter Verwendung von Natrium, Kalium, RDW, Leukozyten, Albumin und Troponin konnten O'Sullivan et al 2012 an 20.848 Patienten eine AUC von 0,90 ermitteln [27]. In dieser Studie zeigte sich lediglich eine geringfügige Verbesserung des Modelles nach Einbezug der Komorbiditäten der Patienten. Hier konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Fläche unter der ROC-Kurve sinkt, je kürzer der

Beobachtungszeitraum gewählt wird. Alle genannten Studien untersuchten die intrahospitale Mortalität, in vielen der Studien war die Mortalität auf 30 Tage begrenzt. Die genannten Studien zeigen, dass bereits viele der in der vorliegenden Arbeit identifizierten Prädiktoren in anderen Arbeiten untersucht wurden. Der RDW-Wert wurde lediglich in einen der entwickelten Scores integriert, CRP-Werte wurden in keinem der genannten Scores verwendet. Alle beschriebenen Scores untersuchten die Prädiktoren kontinuierlich oder auf Basis von Perzentilen. Die Implementierung der Verfahren in die klinische Praxis erfordert aus diesem Grund zwingend eine elektronische Lösung, da Berechnungen mit Gewichtung der Faktoren anhand der im Rahmen der Modellierung ermittelten β -Koeffizienten notwendig sind. Die Argumentation der Autoren ist, dass die untersuchten Parameter bereits routinemäßig ermittelt und in die elektronische Dokumentation übertragen werden. Dies ist im Falle der Vitalparameter wünschenswert, jedoch zeigte die Plausibilitätsprüfung der vorliegenden Daten, dass viele Vitalparameter in über 20% der Fälle nicht in das KIS eingegeben wurden. Des Weiteren wurden im Rahmen der dieser Auswertung vorangegangenen Plausibilitätsprüfung einige nicht-plausible Werte gelöscht oder korrigiert. Die Atemfrequenz war beispielsweise nur in 44,9% der Fälle elektronisch dokumentiert und wies Werte von über 100 Atemzügen pro Minute auf. Der Vorteil von Laborparametern ist demgegenüber, dass diese in der Regel direkt in das KIS übertragen werden, sie werden vom Laborarzt kontrolliert und freigegeben, und im Rahmen der Interpretation der Laborbefunde durch den behandelnden Arzt erneut validiert. In drei der genannten Publikationen wurden Regressionsmodelle ausschließlich unter Verwendung von Laborparametern und des Alters der Patienten berechnet. Die höchste AUC wurde in der Studie von O'Sullivan et al berichtet (0,90). In dieser Studie wurde allerdings der herzspezifische Biomarker Troponin verwendet, welcher nicht als Routinemarker verfügbar ist [27]. In den anderen beiden Studien wurden Flächen unter der ROC-Kurve von 0,757-0,861 berichtet [18, 30]. Die AUC für neun Faktoren in der vorliegenden Arbeit war 0,863 (95%-Konfidenzintervall: 0,848-0,877) bei Verwendung dichotomisierter Variablen und 0,870 (0,857-0,883) bei Berechnung mittels metrischer Variablen. Ridley definierte 1998, dass Werte über 0,8 kennzeichnend sind für gute diskriminatorische Eigenschaften eines Scores [71].

Prädiktion stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Leitsymptom

In der nach Geschlecht stratifizierten Analyse des logistischen Regressionsmodelles zeigt sich, dass das C-reaktive Protein bei Frauen eine deutlich höhere adjustierte Odds Ratio im Vergleich zu Männern aufweist (3,4 vs. 1,4). RDW hingegen resultierte in einem niedrigeren geschätzten Risiko für Frauen als für Männer (2,4 vs. 3,5). Weitere Unterschiede waren geringfügig. Eine mögliche Ursache für den beschriebenen Unterschied könnten unterschiedlichen Häufigkeiten der Diagnosen in den Geschlechtern sein. Die Analyse der Diagnosen stratifiziert nach Geschlecht könnte eventuell darüber Aufschluss geben, ob die oben beschriebenen Geschlechts-spezifischen Differenzen auf unterschiedliche Häufigkeiten der Diagnosen in den Geschlechtern zurückzuführen sind. So ist CRP ein Marker, welcher im Rahmen inflammatorischer Prozesse erhöht vorliegt, wohingegen der RDW-Wert eher mit chronischen Anämien, Störungen der Erythropoese, aber auch der Herzinsuffizienz assoziiert ist (siehe dazu auch Abschnitt „Inhaltliche Validität“). Somit wäre es möglich, dass eine Ungleichverteilung dieser Diagnosen zwischen den Geschlechtern dazu führt, dass die genannten Effektmaße durch diese Ungleichverteilung beeinträchtigt werden (Confounding).

Im Kontext der Entwicklung eines prädiktiven Modelles spielt die biologische Plausibilität aber eine untergeordnete Rolle (siehe Abschnitt „Biologische Plausibilität“), sodass diese Geschlechtsunterschiede hier nur als Hinweis dafür gewertet werden, dass Geschlechts-spezifische Modelle für den Einsatz in der klinischen Anwendung indiziert sind.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse in Alters-stratifizierten Subgruppen zeigte sich, dass die adjustierten Odds Ratios anhand der identifizierten Faktoren generell höher bei Patienten unter 65 Jahren im Vergleich zu älteren Patienten sind. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass einige Laborparameter bei älteren Personen häufiger erhöht sind, so dass Abweichungen von den identifizierten Grenzwerten in diesem Kollektiv weniger spezifisch d.h. weniger prädiktiv sind. Die Alters-spezifischen Ergebnisse zeigen aber auf, dass das Alter in die Entwicklung eines möglichen klinischen Scores integriert werden sollte und eine separate Beurteilung des Risikos der Patienten anhand des Alters von klinischer

Relevanz ist. In der CART-Analyse wurden diese Ergebnisse bestätigt. Dort wurde das Alter als einer der wichtigsten Faktoren für die Risikostratifizierung der Patienten identifiziert.

In der Leitsymptom-stratifizierten Analyse zeigte sich, dass die adjustierten Odds Ratios für CRP, RDW und Kalium insbesondere bei Patienten mit Bauchschmerz höher waren als bei Patienten mit anderen Leitsymptomen. Bei Patienten mit Luftnot war der Thrombozytenwert geringfügig stärker mit dem Endpunkt assoziiert.

Unter allen stationär aufgenommenen Patienten, zeigten insbesondere diese Patienten mit den Leitsymptomen Bauchschmerz (5,1%) und Luftnot (9,4%) eine erhöhte Mortalität im Vergleich zum Gesamtkollektiv [49]. Das entwickelte Prädiktionsmodell könnte eventuell besonders in diesen Patienten zu einer verbesserten Risikostratifizierung beitragen.

Absolutes Risiko

Das berechnete absolute Risiko der einzelnen Faktoren rangierte zwischen 1,91% für einen erhöhten CRP-Wert und 0,81% für einen erhöhten Erythrozytenwert (Tabelle 19). Diese Werte zeigen, dass die Verwendung einzelner Werte zur Risikoprädiktion nicht zielführend ist, denn ein um maximal 2% erhöhtes Risiko ist von verschwindender klinischer Relevanz. Eine Kombination der Prädiktoren zur Risikostratifizierung ist demnach indiziert. Bei Kombination der Risikofaktoren Alter, CRP und RDW lag das berechnete absolute Risiko zwischen 0,5% für Patienten, ohne einen der Faktoren und 35,8% bei Vorhandensein aller drei Faktoren. Dieses geschätzte Risiko bewegt sich im Vergleich zu anderen Risikoscores in einem vergleichbaren Rahmen zu anderen klinische angewendeten Risikoscores. So berechnet der Grace-Score, welcher bei kardiovaskulären Patienten angewendet wird, absolute Mortalitätsrisiken zwischen 0% und 8% [72].

CART-Analyse

Die CART-Analyse ist ein von den Ergebnissen der logistischen Regressionsanalyse unabhängiges analytisches Verfahren und ist geeignet, die anhand der Daten tatsächlich beobachteten Risiken darzustellen. Die drei anhand der CART-Analyse identifizierten Faktoren waren identisch zu den in der logistischen Regressionsanalyse identifizierten

stärksten Prädiktoren: Alter, CRP und RDW. Anhand der CART-Analyse wurden jedoch weitere relevante Grenzwerte ermittelt. Die CART-Analyse bietet einen möglichen Algorithmus, für die Übertragbarkeit eines Scores in den klinischen Alltag.

Inhaltliche Validität der identifizierten Prädiktoren

In den genannten bivariaten und multivariaten Analysen zeigte sich, dass die Biomarker C-reaktives Protein (CRP) und Erythrozytenverteilungsbreite (RDW) den stärksten bivariaten Zusammenhang mit der intrahospitalen Mortalität zeigten.

CRP (C-reaktives Protein)

CRP ist ein Marker, welcher bei inflammatorischen Prozessen erhöht ist. In etlichen Studien und mehreren Reviews sowie Metanalysen konnte die prognostische Relevanz von CRP an verschiedenen Patientenkollektiven, sowie in gesunden Personen, gezeigt werden [38-40, 73-79]. Anhand der verwendeten Suchkriterien konnte keine Studie identifiziert werden, welche den Nutzen von CRP zu Prädiktion der Mortalität an unselektierten, internistischen Notfallpatienten untersuchte.

RDW

RDW ist ein Maß für die Varianz im Volumen der zirkulierenden Erythrozyten. Ein erhöhter RDW-Wert entspricht einer höheren Varianz des Erythrozytenvolumens (Anisozytosis) [80]. Mögliche Ursachen dafür sind Eisenmangel, chronische Anämien (z.B.: Leukämie, immunhämolytische Anämie), Störungen der Erythropoese (z.B.: Erythropeotinresistenz, Niereninsuffizienz)[80, 81]. RDW ist vor allem bekannt als prognostischer Marker bei Patienten mit Herzinsuffizienz [81-83]. In einer Studie von Fukuta et al. konnte an Patienten mit Herzinsuffizienz gezeigt werden, dass CRP und RDW nicht assoziiert sind [84]. Des Weiteren konnte in einem Review von Patel et al. gezeigt werden, dass RDW ein starker Prädiktor für die Mortalität in Populations-basierten Studien an älteren Personen ist [85]. Von O'Sullivan et al. wurde RDW als ein Prädiktor, in einem Score von sechs Prädiktoren, für die intrahospitale Mortalität verwendet [27].

Weitere Biomarker

Anhand der verwendeten Methoden wurden sechs weitere Parameter identifiziert, welche, unabhängig von anderen Prädiktoren, signifikant mit dem Endpunkt assoziiert waren: Natrium, Kalium, Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten und Kreatinin.

Diese Faktoren, sowie weitere Faktoren, wurden bereits in verschiedenen Kombinationen auch in anderen Studien als Prädiktoren der intrahospitale Mortalität internistischer Notfallpatienten beschrieben [18, 27, 30, 34, 35].

Biologische Plausibilität

Eine Annahme, welche der Verwendung von Laborparametern zur Risikostratifizierung zugrunde liegt ist, dass Abweichungen von Laborparametern einen veränderten Gesundheitsstatus widerspiegeln und darum geeignet sind die kurzfristige Mortalität vorherzusagen. Es wird jedoch nicht postuliert, dass zwischen Prädiktor und Endpunkt notwendigerweise ein kausaler Zusammenhang besteht und es kann im Umkehrschluss nicht davon ausgegangen werden, dass Maßnahmen, welche die Höhe der gemessenen Laborwerte beeinflussen, auch geeignet sind, das Risiko der Patienten zu modifizieren. Es ist nicht auszuschließen, dass andere Faktoren, wie die medizinische Vorgeschichte, der Sozialstatus oder der Lebensstil ebenfalls geeignet sind das Risiko dieser Patientengruppe vorherzusagen bzw. ein kausaler Zusammenhang dieser Faktoren zum untersuchten Endpunkt besteht. Insbesondere wäre auch der Krankheitsschweregrad ein möglicher Confounder, der anhand der verfügbaren Daten nicht berücksichtigt werden konnte. Da es nicht Ziel der vorliegenden Arbeit ist, kausale Zusammenhänge zu erforschen, sondern valide messbare und routinemäßig verfügbare Prädiktoren für ein schlechtes intrahospitales Outcome zu identifizieren, ist der mögliche Einfluss von Confoundern, welche im Rahmen der Studie nicht erhoben wurden, von untergeordneter Bedeutung.

Interne Validität

Die AUC für neun Faktoren in der vorliegenden Arbeit war 0,863 (95%-Konfidenzintervall: 0,848-0,877) bei Verwendung dichotomisierter Variablen und 0,870 (0,857-0,883) bei Berechnung mittels numerischer Variablen. Nach erheblicher Reduktion des Modelles auf drei Faktoren zeigte sich anhand dichotomer Variablen eine AUC von 0,825 (95%-

Konfidenzintervall: 0,809-0,841), diese wäre bei Verwendung numerischer Variablen 0,866 (95%-Konfidenzintervall: 0,853-0,878). Ridley definierte 1998, dass Werte über 0,8 kennzeichnend sind für gute diskriminatorische Eigenschaften eines Scores [71].

Zusammenfassend war die Prädiktion der intrahospitalen Mortalität anhand dichotomisierter Variablen in einem vereinfachten Modell mit drei Markern in der vorliegenden Studie nur geringfügig schlechter im Vergleich zu einem Modell mit neun Markern unter Verwendung numerischer Variablen. Beide Prädiktionsmodelle wiesen gute diskriminatorische Eigenschaften auf.

Externe Validität: Generalisierbarkeit

In der vorliegenden Studie wurden Patienten von zwei Berliner Notaufnahmen ausgewertet. 17.955 Patienten (52,3%) wurden in einer Notaufnahme im Norden Berlins (Charité Campus Virchow Klinikum) im Stadtteil Wedding rekrutiert. Das Einzugsgebiet der Notaufnahme ist nach Angaben des Berliner Sozialstrukturatlas 2011 geprägt von einem niedrigen Sozialstatusindex und einem hohen Migrationsanteil. Die übrigen 47,7% der Patienten (n=16.378) wurden in einer Notaufnahme im Süden Berlins (Charité Campus Benjamin Franklin) rekrutiert [86]. Diese Notaufnahme hat ein Einzugsgebiet, welches einen hohen Sozialstatusindex und einen niedrigen Migrationsanteil aufweist.

Dementsprechend wurden zwei grundlegend verschieden charakterisierte Patientenkollektive in der vorliegenden Studie untersucht.

Die untersuchten Notaufnahmen sind gut ausgestattet Notaufnahmen eines großen, innerstädtischen Universitätskrankenhauses mit hohen therapeutischen Standards. Es ist deshalb nicht sicher, ob die vorliegenden Ergebnisse auf anders charakterisierte oder ausgestattete Krankenhäuser und Notaufnahmen übertragbar sind. In der vorliegenden Arbeit wurden erwachsene, internistische Notfallpatienten untersucht. Die Ergebnisse sind nicht auf gynäkologische, chirurgische und pädiatrische Patienten übertragbar. Es konnten anhand der durchgeführten Literaturrecherche keine Studien zur Prädiktion der intrahospitalen Mortalität mit Daten deutscher, unselektierter, internistischer Notfallpatienten ermittelt werden, so dass diese Untersuchung unseres Wissens nach erstmals solche Daten zeigt.

Klinischer Nutzen

Der Nutzen einer frühen Risikostratifizierung ist stark von der Situation und dem Krankheitsbild abhängig, könnte aber generell dazu beitragen, dass Hochrisikopatienten schneller identifiziert und früher eine effizienten Therapie zugeführt werden könnten.

Die häufigsten Diagnosen von 38,2% der verstorbenen Patienten waren akut behandlungsbedürftig. Bei diesen Diagnosen handelt es sich um Schlaganfall, Sepsis, akuter Myokardinfarkt, intrazerebrale Blutungen, akutes Nierenversagen und Pneumonien. Für diese Diagnosen konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass frühe therapeutische Maßnahmen den weiteren Verlauf günstig beeinflussen [11-13, 87-92]. Dies gilt insbesondere für eine frühe Antibiotikagabe, deren Nutzen bei Pneumonie und Sepsis belegt ist und worauf die starke Bedeutung des CRP einen Hinweis liefert.

Von diesen akuten Diagnosen ausgenommen waren 7,5% der häufigsten Diagnosen von verstorbenen Patienten mit bösartigen, neoplastischen Erkrankungen. Auch bei diesen Patienten ist denkbar, dass akute Prozesse zur Vorstellung in der Notaufnahme führen und sie von einer frühen therapeutischen Intervention profitieren könnten.

Risikoscores generell sind nicht geeignet, den Funktionsstatus oder die Lebensqualität nach Überleben abzubilden [71], da bei der Analyse nur der „harte“ Endpunkt der intrahospitalen Mortalität untersucht wurde.

Eine frühe Risikostratifizierung anhand der identifizierten Faktoren lässt keine Aussage darüber zu, ob Patienten mit niedrigerem Risiko länger warten oder früher entlassen werden können.

Klinische Anwendbarkeit

Die Ergebnisse dieser Analyse könnten auf unterschiedliche Weise in die Klinik übertragen werden. Es ist möglich, anhand des endgültigen Regressionsmodelles einen stetigen Risikoscore zu berechnen. Dieser könnte mittels einer IT-Lösung in das Krankenhausinformationssystem eingebunden werden und anhand der identifizierten Laborparameter die Wahrscheinlichkeit zu versterben für jeden Patienten individuell berechnen und anzeigen. Denkbar wäre auch ein Warnsystem für Patienten ab einem bestimmten Grenzwert einzurichten. Des Weiteren könnten aber auch einzelne Parameter

einzelnen oder in Kombination anhand der ermittelten Grenzwerte interpretiert werden und auf dieser Grundlage die Entscheidung für eine bevorzugte Behandlung erleichtert werden.

Nach Ridley, ist die Inhaltsvalidität bei der Entwicklung von prädiktiven Scores gegen die Anwendbarkeit eines Modells abzuwägen. Mit steigender Anzahl der Variablen in einem Modell sinkt die Einfachheit der Anwendung sowie die Reliabilität [71]. Der Informationsverlust, welcher durch die Verwendung dichotomisierter Variablen oder einer geringeren Anzahl an Variablen entstehen würde, müsste also, unter Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten, gegen die klinische Anwendbarkeit abgewogen werden.[71].

Limitationen

Durch die Verwendung von Sekundärdaten weist die vorliegende Arbeit einige wichtige Limitationen auf. Eine dieser Limitationen ist der hohe Anteil an fehlenden Labor- und Vitalparametern. Diese fehlenden Werte müssen als differenziell angesehen werden, da in der Regel anhand der initialen Symptomatik entschieden wird, welche Laborparameter bestimmt werden sollen. 48,9% dieser Patienten mit fehlenden Werten waren ambulante Patienten, bei welchen keine Laborparameter bestimmt wurden. Es ist davon auszugehen, dass es sich bei diesen Patienten um Patienten mit einem niedrigen Risiko handelt, so dass eine Blutentnahme nicht als notwendig erachtet wurde. Bei weiteren 27,3% wurde der Parameter CRP nicht bestimmt und bei 23,6% wurden verschiedene Kombinationen von Werten nicht bestimmt. Diese Patienten konnten nicht weiter charakterisiert werden und es ist möglich, dass die Analyse durch diese fehlenden Werte beeinflusst wurde.

Es besteht insbesondere hier die Gefahr, dass gerade Patienten mit potentiellem Nutzen eines Screenings durch Laborparameter nicht ausreichend abgebildet wurden.

Andererseits belegt das niedrige Risiko dieser Patienten auch, dass ein Score hier nur von sehr begrenzter klinischer Bedeutung wäre.

Die Bestimmung der Laborparameter sollte möglichst nicht durch vorangegangene, medizinische Interventionen beeinflusst werden. Es ist möglich, dass einige Patienten bereits vor der ersten Blutentnahme eine medizinische Intervention erhalten haben. Dies könnte insbesondere Medikamentengaben durch den Hausarzt oder Personal auf dem Rettungswagen, dem Notarztwagen oder auch in der Notaufnahme betreffen. Eine

Veränderung der gemessenen Laborparameter durch vorangegangene medizinische Interventionen ist vorstellbar.

Da bei Aufnahme eines Patienten der weitere Krankenhausverlauf nicht als bekannt vorausgesetzt werden kann, wurden in der vorliegenden Auswertung sowohl ambulante als auch stationäre Patienten berücksichtigt. Ambulante Patienten könnten kurz nach Entlassung verstorben sein, ohne dass dies im Rahmen der Studie erfasst wurde. Dieser Umstand könnte zu einer Verzerrung des geschätzten Effektes führen.

Weiterhin wurde in den durchgeführten Analysen jeder Fall wie ein einzelner Patient behandelt. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass eine individuelle Person mehrfach innerhalb eines Jahres die gleiche Notaufnahme besucht, so dass einzelne Beobachtungen nicht in jedem Fall unabhängig voneinander sind. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch diese Tatsache ist auf Grund der hohen Fallzahl unwahrscheinlich, insbesondere, da der untersuchte Endpunkt von jeder Person nur einmalig erreicht werden kann.

Als methodische Limitation ist erwähnenswert, dass es bei der Auswahl von Risikofaktoren und Endpunkten stets eine subjektive Komponente gibt.

Validierung

Die Validierung an einer zweiten unabhängigen Population ist dringend erforderlich, um die Effekte von Patientencharakteristika, Zeit und Behandlungsregimes erfassen bzw. ausschließen zu können [71]. Ohne eine Validierung können diese Ergebnisse nicht in die klinische Anwendung übertragen werden.

Ausblick

Vor einer Implementierung eines auf den in dieser Arbeit ermittelten Faktoren beruhenden Scores zur Risikostratifizierung unselektierter internistischer Notaufnahmepatienten in die klinische Praxis, muss dieser in Validierungsstudien untersucht werden. Um die Generalisierbarkeit auf andere Standorte und anders organisierte Notaufnahmesituationen gewährleisten zu können sind multizentrische Studien empfehlenswert. Im Rahmen von Interventionsstudien könnte anschließend ermittelt werden, inwiefern die Zuweisung von Patienten mit erhöhtem Risiko zu einem priorisierten Behandlungsprozess geeignet ist, das Outcome der Patienten zu verbessern.

Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Masterarbeit wurde der Nutzen von bei Aufnahme erhobenen Vital- und Laborparametern zur Prädiktion der intrahospitalen Mortalität unselektierter internistischer Notaufnahmepatienten analysiert. Anhand von zwei verschiedenen, methodischen Ansätze (logistische Regression und CART-Analyse) konnten identische Prädiktoren identifiziert werden. Die stärksten Prädiktoren für die intrahospitale Mortalität waren das C-reaktive Protein (CRP) sowie die Erythrozytenverteilungsbreite (RDW). Eine Kombination dieser Marker mit dem Alter der Patienten scheint generell dazu geeignet, Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko zeitnah nach Aufnahme zu identifizieren. Eine Risikostratifizierung anhand dieser Parameter könnte insbesondere in Situationen des Overcrowdings in der Notaufnahme hilfreich sein. Inwiefern die Zuweisung von Patienten mit erhöhtem Risiko zu einem priorisierten Behandlungsprozess geeignet ist, das Outcome der Patienten zu verbessern, muss in Interventionsstudien untersucht werden.

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Prozentuale Entwicklung von Krankenhauskennzahlen in den Jahren 2000 bis 2010</i>	10
<i>Abbildung 2: Nicht besetzte Arztstellen in Krankenhäusern 2006–2009</i>	11
<i>Abbildung 3: Pflichtfeld zur Erfassung des Leitsymptoms</i>	17
<i>Abbildung 4: Flowchart Literatursauswahl</i>	19
<i>Abbildung 5: Darstellung fehlender Werte</i>	25
<i>Abbildung 6: Kreisdiagramm: Leitsymptome im Vergleich: Überlebend/Verstorben</i>	29
<i>Abbildung 7: kombinierte ROC-Kurve für Prädiktoren im endgültigen Modell</i>	42
<i>Abbildung 8: Classification and Regression Tree</i>	47

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Übersicht über Prädiktoren für die Mortalität internistischer Notfallpatienten</i>	13
<i>Tabelle 2: Ermittelte Grenzwerte zur Dichotomisierung numerischer Variablen</i>	22
<i>Tabelle 3: Mortalität und ITS stratifiziert nach Geschlecht und Alter</i>	26
<i>Tabelle 4: Mortalität und ITS stratifiziert nach Leitsymptom</i>	27
<i>Tabelle 5: Patientencharakteristika im Vergleich: Überlebend/Verstorben</i>	28
<i>Tabelle 6: Leitsymptome im Vergleich: Überlebend/Verstorben</i>	29
<i>Tabelle 7: Vitalparameter im Vergleich: Überlebende/Verstorbene</i>	30
<i>Tabelle 8: Laborparameter im Vergleich: Überlebende/Verstorbene</i>	31
<i>Tabelle 9: Weitere Laborparameter im Vergleich: Überlebende/Verstorbene</i>	32
<i>Tabelle 10: Diagnosen im Vergleich: Überlebende/Verstorbene</i>	33
<i>Tabelle 11: Fläche unter der ROC-Kurve für numerische Parameter</i>	34
<i>Tabelle 12: Bivariate Assoziation mit der Mortalität für numerische Parameter</i>	35
<i>Tabelle 13: Bivariate Assoziation mit der Mortalität für kategoriale Parameter</i>	36
<i>Tabelle 14: Korrelationsmatrix der Parameter</i>	38
<i>Tabelle 15: Logistische Regression gesamtes Modell (12 Faktoren)</i>	39
<i>Tabelle 16: Logistische Regression endgültiges Modell (9 Faktoren)</i>	40
<i>Tabelle 17: Logistische Regression stratifiziert nach Geschlecht und Alter</i>	43
<i>Tabelle 18: Logistische Regression stratifiziert nach Leitsymptom</i>	44
<i>Tabelle 19: Absolutes Risiko für die intrahospitale Mortalität</i>	45

Abkürzungsverzeichnis

AKS	– Akutes Koronarsyndrom
APACHE II	– Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
BNP	– B-type natriuretic peptide
CART	- Classification and regression tree
CBF	– Charité Campus Benjamin Franklin
CLR	– Confidence Limit Ratio
CRP	– C-reaktives Protein
CVK	– Charité Campus Virchow Klinikum
EKG	– Elektrokardiogramm
ESI	– Emergency Severity Index
GCS	– Glasgow Coma Scale
Hkt	– Hämatokrit
IL-6	– Interleukin 6
IQR	– Interquartile Ranges / Interquartilsabstände
KIS	- Krankenhausinformationssystem
LOS	– Length of Stay / Länge des stationären Aufenthaltes
MTS	– Manchester Triage System
OR	– Odds Ratio
PCT	– Procalcitonin
RAPS	– Rapid Acute Physiology Score
RDW	– Red Cell Distribution Width (Erythrozytenverteilungsbreite)
REMS	– Rapid Emergency Medicine Score
RR	– Relatives Risiko
SOP	– Standard Operating Procedure
SPSS	– Statistical Package for Social Sciences (IBM)
WBC	– White Blood Cell Count

Literaturverzeichnis

- [1] www.dkgev.de.
- [2] Brachmann M GR, Niehues C, Petersen P-F, Sobotta R. Ökonomische Aspekte der klinischen Notfallversorgung. DGINA - Positionspapier der AG Ökonomie. 2009.
- [3] www.bkgev.de. Berliner Krankenhausgesellschaft. Zahlen, Daten, Fakten.
- [4] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60:1581-98.
- [5] Länder SÄdBud. Demographischer Wandel in Deutschland: Auswirkungen auf die Krankenhausbehandlungen und Pflegebedürftige im Bund und in den Ländern. 2008.
- [6] Loueian EH, Lange DR, Borde T, David M, Babitsch B. Are clinical emergency departments used appropriately? Results from a combined patient survey and analysis of the medical documents in emergency departments in Berlin. Notfall Rettungsmed. 2012;15:683-9.
- [7] Moskop JC, Sklar DP, Geiderman JM, Schears RM, Bookman KJ. Emergency department crowding, part 2--barriers to reform and strategies to overcome them. Annals of emergency medicine. 2009;53:612-7.
- [8] Moskop JC, Sklar DP, Geiderman JM, Schears RM, Bookman KJ. Emergency department crowding, part 1--concept, causes, and moral consequences. Annals of emergency medicine. 2009;53:605-11.
- [9] Physicians ACoE. Crowding (policy statement). 2006:<http://www.acep.org/practres.aspx?id=29156>.
- [10] Bernstein SL, Aronsky D, Duseja R, Epstein S, Handel D, Hwang U, et al. The effect of emergency department crowding on clinically oriented outcomes. Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine. 2009;16:1-10.
- [11] Diercks DB, Roe MT, Chen AY, Peacock WF, Kirk JD, Pollack CV, Jr., et al. Prolonged emergency department stays of non-ST-segment-elevation myocardial infarction patients are associated with worse adherence to the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for management and increased adverse events. Annals of emergency medicine. 2007;50:489-96.
- [12] Fee C, Weber EJ, Maak CA, Bacchetti P. Effect of emergency department crowding on time to antibiotics in patients admitted with community-acquired pneumonia. Annals of emergency medicine. 2007;50:501-9, 9 e1.
- [13] Schull MJ, Vermeulen M, Slaughter G, Morrison L, Daly P. Emergency department crowding and thrombolysis delays in acute myocardial infarction. Annals of emergency medicine. 2004;44:577-85.
- [14] Stolte E, Iwanow R, Hall C. Capacity-related interfacility patient transports: patients affected, wait times involved and associated morbidity. Cjem. 2006;8:262-8.
- [15] Wilper AP, Woolhandler S, Lasser KE, McCormick D, Cutrona SL, Bor DH, et al. Waits to see an emergency department physician: U.S. trends and predictors, 1997-2004. Health affairs. 2008;27:w84-95.
- [16] Christ M, Grossmann F, Winter D, Bingisser R, Platz E. Modern triage in the emergency department. Deutsches Arzteblatt international. 2010;107:892-8.
- [17] Fitzgerald G, Jelinek GA, Scott D, Gerdtz MF. Republished paper: Emergency department triage revisited. Postgraduate medical journal. 2010;86:502-8.
- [18] Prytherch DR, Sirl JS, Schmidt P, Featherstone PI, Weaver PC, Smith GB. The use of routine laboratory data to predict in-hospital death in medical admissions. Resuscitation. 2005;66:203-7.
- [19] Challen K, Goodacre SW. Predictive scoring in non-trauma emergency patients: a scoping review. Emergency medicine journal : EMJ. 2011;28:827-37.

- [20] Simms AD, Reynolds S, Pieper K, Baxter PD, Cattle BA, Batin PD, et al. Evaluation of the NICE mini-GRACE risk scores for acute myocardial infarction using the Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP) 2003-2009: National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Heart*. 2012.
- [21] Arenja N, Breidthardt T, Socrates T, Schindler C, Heinisch C, Tschung C, et al. Risk stratification for 1-year mortality in acute heart failure: classification and regression tree analysis. *Swiss medical weekly*. 2011;141:w13259.
- [22] Cinar O, Cevik E, Acar A, Kaya C, Ardic S, Comert B, et al. Evaluation of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, procalcitonin, and mid-regional pro-adrenomedullin for the diagnosis and risk stratification of ED patients with dyspnea. *The American journal of emergency medicine*. 2012.
- [23] Razzouk L, Fusaro M, Esquitin R. Novel biomarkers for risk stratification and identification of lifethreatening cardiovascular disease: troponin and beyond. *Current cardiology reviews*. 2012;8:109-15.
- [24] Kelly AM. How useful are the Heart Foundation risk criteria for assessment of emergency department patients with chest pain? *Emergency medicine Australasia : EMA*. 2012;24:260-5.
- [25] Schaub N, Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, et al. Growth differentiation factor-15 in the early diagnosis and risk stratification of patients with acute chest pain. *Clinical chemistry*. 2012;58:441-9.
- [26] Grimaldi D, Nonino F, Cevoli S, Vandelli A, D'Amico R, Cortelli P. Risk stratification of non-traumatic headache in the emergency department. *Journal of neurology*. 2009;256:51-7.
- [27] O'Sullivan E, Callely E, O'Riordan D, Bennett K, Silke B. Predicting outcomes in emergency medical admissions - role of laboratory data and co-morbidity. *Acute medicine*. 2012;11:59-65.
- [28] Nickel CH, Ruedinger J, Misch F, Blume K, Maile S, Schulte J, et al. Copeptin and peroxiredoxin-4 independently predict mortality in patients with nonspecific complaints presenting to the emergency department. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2011;18:851-9.
- [29] Nemec M, Koller MT, Nickel CH, Maile S, Winterhalder C, Karrer C, et al. Patients presenting to the emergency department with non-specific complaints: the Basel Non-specific Complaints (BANC) study. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2010;17:284-92.
- [30] Asadollahi K, Hastings IM, Gill GV, Beeching NJ. Prediction of hospital mortality from admission laboratory data and patient age: a simple model. *Emergency medicine Australasia : EMA*. 2011;23:354-63.
- [31] Hucker TR, Mitchell GP, Blake LD, Cheek E, Bewick V, Grocutt M, et al. Identifying the sick: can biochemical measurements be used to aid decision making on presentation to the accident and emergency department. *British journal of anaesthesia*. 2005;94:735-41.
- [32] Olsson T, Lind L. Comparison of the rapid emergency medicine score and APACHE II in nonsurgical emergency department patients. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2003;10:1040-8.
- [33] Olsson T, Terent A, Lind L. Rapid Emergency Medicine score: a new prognostic tool for in-hospital mortality in nonsurgical emergency department patients. *Journal of internal medicine*. 2004;255:579-87.
- [34] Silke B, Kellett J, Rooney T, Bennett K, O'Riordan D. An improved medical admissions risk system using multivariable fractional polynomial logistic regression modelling. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2010;103:23-32.
- [35] Fromm P, Shimoni Z. Prediction of hospital mortality rates by admission laboratory tests. *Clinical chemistry*. 2006;52:325-8.
- [36] Hatamabadi HR, Darbandsar Mazandarani P, Abdalvand A, Arhami Dolatabadi A, Amini A, Kariman H, et al. Evaluation of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III in predicting

the prognosis of patients admitted to Emergency Department, in need of intensive care unit. The American journal of emergency medicine. 2012;30:1141-5.

[37] Goodacre S, Turner J, Nicholl J. Prediction of mortality among emergency medical admissions. Emergency medicine journal : EMJ. 2006;23:372-5.

[38] Wilhelm J, Hettwer S, Hammer D, Schurmann M, Christoph A, Amoury M, et al. Outcome prediction using clinical scores and biomarkers in patients with presumed severe infection in the emergency department. Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin. 2012.

[39] Brugger-Andersen T, Ponitz V, Staines H, Pritchard D, Grundt H, Nilsen DW. B-type natriuretic peptide is a long-term predictor of all-cause mortality, whereas high-sensitive C-reactive protein predicts recurrent short-term troponin T positive cardiac events in chest pain patients: a prognostic study. BMC cardiovascular disorders. 2008;8:34.

[40] Ozsu S, Yilmaz G, Yilmaz I, Oztuna F, Bulbul Y, Ozlu T. C-reactive protein alone or combined with cardiac troponin T for risk stratification of respiratory intensive care unit patients. Respiratory care. 2011;56:1002-8.

[41] Freund Y, Delerme S, Goulet H, Bernard M, Riou B, Hausfater P. Serum lactate and procalcitonin measurements in emergency room for the diagnosis and risk-stratification of patients with suspected infection. Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals. 2012.

[42] Irfan A, Haaf P, Meissner J, Twerenbold R, Reiter M, Reichlin T, et al. Systolic blood pressure at Emergency Department presentation and 1-year mortality in acute chest pain patients. European journal of internal medicine. 2011;22:495-500.

[43] Drame M, Lang PO, Novella JL, Narbey D, Mahmoudi R, Laniece I, et al. Six-month outcome of elderly people hospitalized via the emergency department: the SAFES cohort. Revue d'epidemiologie et de sante publique. 2012;60:189-96.

[44] Calle-Muller C, Nori D, Nowak R, Hudson M, Jacobsen G, McCord J. Prognostic importance of electrocardiographic abnormalities in patients with acute noncardiac conditions. Critical pathways in cardiology. 2012;11:147-51.

[45] Rao MP, Panduranga P, Al-Mukhaini M, Sulaiman K, Al-Jufaili M. Predictive value of a 4-hour accelerated diagnostic protocol in patients with suspected ischemic chest pain presenting to an emergency department. Oman medical journal. 2012;27:207-11.

[46] Ilva TJ, Eskola MJ, Nikus KC, Voipio-Pulkki LM, Lund J, Pulkki K, et al. The etiology and prognostic significance of cardiac troponin I elevation in unselected emergency department patients. The Journal of emergency medicine. 2010;38:1-5.

[47] Nunez J, Sanchis J, Bodi V, Nunez E, Mainar L, Heatta AM, et al. Relationship between low lymphocyte count and major cardiac events in patients with acute chest pain, a non-diagnostic electrocardiogram and normal troponin levels. Atherosclerosis. 2009;206:251-7.

[48] Peter Ihle ES, Thomas Lampert, Stefanie Klug. GPS-Gute Praxis Sekundärdatenanalyse: REvision nach grundlegender Überarbeitung. 2008;Version 2:1-13.

[49] Mockel M, Searle J, Muller R, Slagman A, Storchmann H, Oestereich P, et al. Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The Charite Emergency Medicine Study (CHARITEM). European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine. 2012.

[50] Muller R, Mockel M. Logistic regression and CART in the analysis of multimarker studies. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2008;394:1-6.

[51] Spiegelman D, Hertzmark E. Easy SAS calculations for risk or prevalence ratios and differences. American journal of epidemiology. 2005;162:199-200.

[52] Breiman L FJ, Stone C. Classification and Regression Trees. Chapman and Hall. 1984.

[53] Harrell FE, Jr., Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. Statistics in medicine. 1984;3:143-52.

- [54] Pine M, Jones B, Lou YB. Laboratory values improve predictions of hospital mortality. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care / ISQua*. 1998;10:491-501.
- [55] Pine M, Norusis M, Jones B, Rosenthal GE. Predictions of hospital mortality rates: a comparison of data sources. *Annals of internal medicine*. 1997;126:347-54.
- [56] Berlin-Brandenburg AfS. Statistischer Bericht A15 - hj 1/12. 2012.
- [57] iMiR - Institut für Migrations- und Rassismusbeforschung Hamburg D. ENAR Schattenbericht 2009/2010. *European Network against Racism*. 2009-2010.
- [58] Rutschmann OT, Chevalley T, Zumwald C, Luthy C, Vermeulen B, Sarasin FP. Pitfalls in the emergency department triage of frail elderly patients without specific complaints. *Swiss medical weekly*. 2005;135:145-50.
- [59] Vanpee D, Swine C, Vandenbossche P, Gillet JB. Epidemiological profile of geriatric patients admitted to the emergency department of a university hospital localized in a rural area. *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine*. 2001;8:301-4.
- [60] Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *The American journal of cardiology*. 2005;95:948-54.
- [61] Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:2062-76.
- [62] Pearson SB, Pearson EM, Mitchell JR. The diagnosis and management of patients admitted to hospital with acute breathlessness. *Postgraduate medical journal*. 1981;57:419-24.
- [63] Bundesamt S. Statistisches Jahrbuch 2012 (Erhebungszeitraum 2011). 2012.
- [64] Scholz R. Differentielle Mortalität in Deutschland. *Schmollers Jahrbuch*. 2006;126:375-86.
- [65] Eva Kibele - Max-Planck-Institut für demografische Forschung R. Determinanten von regionalen Mortalitätsunterschieden in der Rentnerbevölkerung. *DRV Schriftenband 55*. 2007.
- [66] Pan WH, Yeh WT, Chen HJ, Chuang SY, Chang HY, Chen L, et al. The U-shaped relationship between BMI and all-cause mortality contrasts with a progressive increase in medical expenditure: a prospective cohort study. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2012;21:577-87.
- [67] Bundes Gd. Todesursachenstatistik. 2011.
- [68] van der Wulp I, Schrijvers AJ, van Stel HF. Predicting admission and mortality with the Emergency Severity Index and the Manchester Triage System: a retrospective observational study. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2009;26:506-9.
- [69] Baumann MR, Strout TD. Triage of geriatric patients in the emergency department: validity and survival with the Emergency Severity Index. *Annals of emergency medicine*. 2007;49:234-40.
- [70] Bland RD, Shoemaker WC, Abraham E, Cobo JC. Hemodynamic and oxygen transport patterns in surviving and nonsurviving postoperative patients. *Critical care medicine*. 1985;13:85-90.
- [71] Ridley S. Severity of illness scoring systems and performance appraisal. *Anaesthesia*. 1998;53:1185-94.
- [72] Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;291:2727-33.
- [73] He LP, Tang XY, Ling WH, Chen WQ, Chen YM. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies. *Heart*. 2010;96:339-46.

- [74] Caixeta A, Stone GW, Mehran R, Lee EA, McLaurin BT, Cox DA, et al. Predictive value of C-reactive protein on 30-day and 1-year mortality in acute coronary syndromes: an analysis from the ACUTY trial. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2011;31:154-64.
- [75] Schwarzer R, Schnell-Inderst P, Grabein K, Gohler A, Stollenwerk B, Grandi N, et al. [Prognostic value and clinical effectiveness of high sensitivity C-reactive protein as a marker in primary prevention of major cardiac events]. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2009;103:319-29.
- [76] Schutte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2008;22:75-90.
- [77] van Esch S, Krediet RT, Struijk DG. Prognostic factors for peritonitis outcome. *Contributions to nephrology*. 2012;178:264-70.
- [78] Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103:1813-8.
- [79] Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *The New England journal of medicine*. 2001;344:1959-65.
- [80] Park KI, Kim KY. Clinical evaluation of red cell volume distribution width (RDW). *Yonsei medical journal*. 1987;28:282-90.
- [81] van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, van der Meer P, Felker GM, Januzzi JL, Jr. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *European journal of heart failure*. 2010;12:129-36.
- [82] Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, Cleland JG, Clark AL. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *European journal of heart failure*. 2009;11:1155-62.
- [83] Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50:40-7.
- [84] Fukuta H, Ohte N, Mukai S, Saeki T, Asada K, Wakami K, et al. Elevated plasma levels of B-type natriuretic Peptide but not C-reactive protein are associated with higher red cell distribution width in patients with coronary artery disease. *International heart journal*. 2009;50:301-12.
- [85] Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2010;65:258-65.
- [86] S Bettge SO, S Hermann, G Meinschmidt. Sozialstruktur und Kindergesundheit - Ein Atlas für Berlin auf Basis der Einschulungsuntersuchungen 2007/2008 Spezialbericht 2011-1. *Senatsverwaltung für Gesundheit, Soziales und Verbraucherschutz*. 2010.
- [87] Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44:870-947.
- [88] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*. 2001;345:1368-77.
- [89] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. [ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)]. *Giornale italiano di cardiologia*. 2012;13:171-228.

[90] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2011;32:2999-3054.

[91] Kociol RD, Peterson ED, Hammill BG, Flynn KE, Heidenreich PA, Pina IL, et al. National survey of hospital strategies to reduce heart failure readmissions: findings from the Get With the Guidelines-Heart Failure registry. Circulation Heart failure. 2012;5:680-7.

[92] Morgenstern LB, Hemphill JC, 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES, Jr., et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2010;41:2108-29.

Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Mentor und Betreuer Prof. Dr. Martin Möckel bedanken, der mir auf allen Ebenen meiner beruflichen Laufbahn seit Jahren stets unterstützend beiseite steht. Seine Visionen und seine Unterstützung waren es, die den Gedanken in mir wachsen ließen und es letztendlich möglich machten, dieses Studium zu beginnen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. Reinhold Müller, der nicht müde wurde, meine Manuskripte zu korrigieren und der mir für die Planung und Durchführung der Analysen eine unschätzbare Hilfe war. Der Umfang seiner Betreuung ging weit über das übliche Maß hinaus und er verlor nie die Geduld, sich meine Ideen und Vorschläge anzuhören und mich bei deren Umsetzung zu unterstützen. Vielen Dank dafür!

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Kollegin Julia Searle bedanken. Sie ist mir eine geschätzte Kollegin, die mir jederzeit, und auch bei der Erstellung dieser Arbeit, mit Rat und Tat zur Seite steht.

Mein liebevollster Dank gilt meiner Familie: Alexander, Ruben und Nelio, die mir den Freiraum gibt, mir meine Träume zu erfüllen, die jede damit verbundene Belastung geduldig erträgt und dennoch immer für mich da ist, wenn ich sie brauche. Supermänner!